# Untersuchungen über die Möglichkeit der Applikation von Pentazocin bei ambulanten Patienten

Franz Stafflinger

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554604_0032

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

# Untersuchungen über die Möglichkeit der Applikation von Pentazocin bei ambulanten Patienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz Stafflinger

aus

Landshut

1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Josef Meier

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.7.1973

# Inhaltsverzeichnis

I. Einführung

II. Methodik

a) zur Untersuchung der Wirkung von Pentazocin auf Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz

1. Versuchspersonen

2. Versuchsablauf

b) zur Untersuchung der Wirkung von Pentazocin auf Herzzeitvolumen, Schlagvolumen und gesamten peripheren Widerstand

1. Zustandekommen einer Indikatorverdünnungskurve

2. Indikator
   a) Chemie
   b) biologische Eigenschaften
   c) optische Eigenschaften

3. Konzentrationsbestimmung - Registriergeräte

4. Allgemeine Gesichtspunkte

5. Eichung der Kurve

6. Extrapolation der sogenannten Primärkurve

7. Beurteilung der Verwertbarkeit von Kurven zur Berechnung des Herzminutenvolumens

8. Versuchsablauf

III. Ergebnisse

A) zur Wirkung von Pentazocin auf Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz

1. Wirkung von Pentazocin bei gesunden Versuchspersonen im Sitzen
   a) Wirkung auf den Blutdruck
   b) Wirkung auf die Schlagfrequenz des Herzens
   c) Wirkung auf die Atemfrequenz
   d) Subjektive und objektive Nebenwirkungen

2. Placeboergebnisse von Versuchspersonen im Sitzen
   a) Das Verhalten des Blutdrucks
   b) Das Verhalten der Schlagfrequenz des Herzens
   c) Das Verhalten der Atemfrequenz
   d) Subjektive Nebenerscheinungen

3. Wirkung von Pentazocin bei gesunden Versuchspersonen im Gehen (Laufband)
   a) Wirkung auf den Blutdruck
   b) Wirkung auf die Schlagfrequenz des Herzens
   c) Wirkung auf die Atemfrequenz
   d) Subjektive und objektive Nebenwirkungen

4. Placeboergebnisse von Versuchspersonen im Gehen (Laufband)
   a) Das Verhalten des Blutdrucks
   b) Das Verhalten der Schlagfrequenz des Herzens
   c) Das Verhalten der Atemfrequenz
   d) Subjektive Nebenwirkungen

5. Zusammenstellung der Mittelwerte in tabellarischer Übersicht
   a) Mittelwerte der Versuchspersonen im Sitzen
   b) Mittelwerte der Versuchspersonen im Gehen (Laufband)

B) Wirkung von Pentazocin auf Herzminutenvolumen, Schlagvolumen und gesamten peripheren Widerstand bei laufender Kontrolle des Blutdrucks und der Herzfrequenz

1. Wirkung auf das Herzminutenvolumen
2. Wirkung auf das Schlagvolumen
3. Wirkung auf den gesamten peripheren Widerstand
4. Veränderungen des Blutdrucks und der Schlagfrequenz des Herzens
5. Der zeitliche Ablauf der Zirkulation, beurteilt mittels der Indikationsverdünnungskurven

IV. Diskussion der eigenen Ergebnisse unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur

1. Beeinflußt Pentazocin den Kreislauf?
2. Bewirkt Pentazocin eine Atemdepression?
3. Wie häufig und welche subjektiven und objektiven Nebenwirkungen treten nach Verabreichung von Pentazocin auf?

V. Zusammenfassung

VI. Literaturnachweis

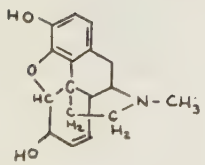
VII. Lebenslauf

## I. EINFÜHRUNG

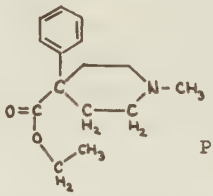
Schmerz ist ein Leitsymptom krankhaften Geschehens, Schmerzbekämpfung daher Grundanliegen ärztlicher Tätigkeit. Deshalb verwundert es nicht, daß die Anfänge analgetischer Therapie Jahrtausende zurückliegen. Nach den historischen Studien von Tschirch im Jahre 1924 waren es Ärzte im 3. - 4. Jahrh. a. Chr. n., die Opium, den eingetrockneten Milchsaft der unreifen Früchte von papaver somniferum, als Therapeutikum einzusetzen wußten[1]. Die erste einwandfreie Erwähnung als σάκυ μήκονος ("Mohntraum") findet sich bei Nikander (* 135 a. Chr. n.).

Die schmerzlindernde Macht des Opiums war entdeckt, die Isolierung seiner wirksamen Substanzen, insbesondere des Morphin, wurde jedoch erst zu Beginn des vorigen Jahrhunderts ernsthaft in Angriff genommen:

- Darstellung eines kristallisierenden "Salzes" aus Opium durch die Franzosen Derosne und Séguin 1803 und 1804[2].
- Bezeichnung des neu entdeckten Stoffes im Opium als dessen "schlafmachendes Prinzip" und Prägung des Begriffes Morphin durch den deutschen Apotheker Sertürner[3] (1806/1811).
- Nachweis, daß im Morphinmolekül das Kohlenstoffskelett des Phenanthrenringes enthalten ist (1881 Schrötter; Vongerichten) und Aufstellen der Strukturformel für Morphin durch Gulland und Robinson[4] 1924.
- Totalsynthese durch Gates und Tschudi[5] 1952.



Bereits bevor die letzten chemischen Zusammenhänge vollständig geklärt waren, unternahm man mühevolle Anstrengungen, synthetisch zugängliche Substanzen mit morphinähnlicher Wirksamkeit zu erzeugen. 1937 - 39 stellte sich endlich durch die Synthese von Derivaten des 1-Methyl-phenyl-piperidin (Eisleb)[6] und durch den Nachweis ihrer morphinähnlichen Eigenschaften (Schaumann)[7] der erhoffte Erfolg ein.



Pethidin

Arbeiten von Ehrhart, Bockmühl und Schaumann[8] rückten eine weitere Klasse vollsynthetischer Verbindungen mit morphinähnlichen Eigenschaften in den Blickpunkt medizinischen Interesses.

Die Hauptwirkung des Morphin ist der analgetische Effekt, der eigentliche Wirkungsmechanismus dabei unbekannt. Die Unterdrückung der Schmerzempfindung äußert sich recht spezifisch, da die Perzeption aller anderen sensiblen und sensorischen Qualitäten nach Applikation einer Normaldosis (0,1 g pro Erwachsenen) nicht beeinträchtigt wird. Jedoch lösen sogar diese Morphinmengen bei den meisten Menschen bereits hypnotische Effekte und verminderte geistige Aktivität aus. Höhere Dosierungen führen zu narkoseähnlichen Zuständen mit Bewußtseinsverlust. Charakteristisch für Morphin ist eine Veränderung der Stimmungslage nach therapeutischen Dosen: die Patienten fallen in eine "rosige" Stimmung, sie zeigen sich euphorisch und frei von Angst, Unlust oder Spannungen.

Morphin hemmt neben dem Hustenzentrum vor allem das Atemzentrum, wobei diese Hemmung dosisabhängig ist: Hohe Dosen von Morphin hemmen das Atemzentrum völlig und führen zum Tod infolge zentraler Atemlähmung; nach therapeutischen Dosen kann man eine Anhebung der Schwelle für die physiologischen Reize (z.B. Kohlensäurespannung im Blut) feststellen.

Neben den oben genannten Effekten besitzt Morphin aber auch erregende Wirkungskomponenten am zentralen und peripheren Nervensystem. Es stimuliert die Chemorezeptoren in der "area postrema", wodurch es bereits bei Verabreichung therapeutischer Dosen zu Nausea und Erbrechen kommen kann. Erregung von Vagus- und Okulomotoriuszentrum führen zu Tonussteigerung im Darm, Bradykardie und Miosis.

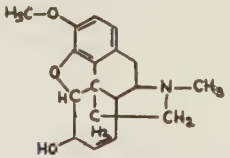
Die peripheren Wirkungen bestehen vor allem in einer Tonussteigerung der glatten Muskulatur, wobei besonders die Sphinktermuskeln betroffen sind (spastische Obstipation; Harnentleerung unmöglich; Speisen verweilen länger im Magen).

Bei chronischer Zufuhr von Morphin entwickelt sich Gewöhnung und Sucht. Diese Erscheinungen zeigen aber auch alle anderen halb- und vollsynthetischen Opiate.

Die Gewöhnung kann extreme Ausmaße erreichen; hinsichtlich des Mechanismus, welcher der Morphingewöhnung zugrunde liegt, gibt es allerdings noch verschiedene Hypothesen. Kennzeichen der Morphinsucht sind Euphorie, der Morphinhunger und die Entziehungssymptome bei Unterbrechung der Morphinzufuhr. Die Entziehungssymptome beginnen 6 bis 12 Stunden nach der letzten Gabe mit heftigem "Morphinhunger". Anschließend stellen sich psychische und vegetative Symptome wie Unruhe, Reizbarkeit, Depressionen, Schwäche, Diarrhoe, Erbrechen, ja sogar Stenokardie und Kreislaufversagen ein.

Wegen der Gewöhnung und vor allem der Suchtgefahr dürfen Morphin und dessen Derivate bei Patienten, deren Genesung wahrscheinlich ist, nur kurzfristig und in gerade ausreichenden Dosen gegeben werden. Aus diesem Grunde war die pharmazeutische Forschung bestrebt, ein stark wirkendes Analgetikum ohne Suchtgefahr zu entwickeln, um endlich bei stärksten Schmerzzuständen unbedenklich über einen längeren Zeitraum und mit höherer Dosierung therapieren zu können. Trotz einer Flut von verschiedensten chemischen Verbindungen stellte sich zunächst der gewünschte Erfolg nicht ein.

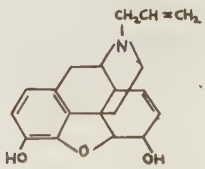
Eine entscheidende Wende brachte der deutsche Chemiker Pohl (1915)[9]. Er entwickelte ein Kodeinderivat, in dem er die Methylgruppe am Stickstoffatom durch eine Allylgruppe ersetzte.



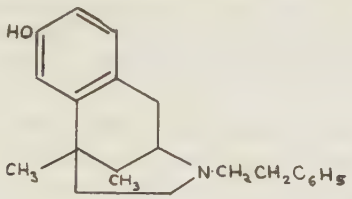

Codein

Allylgruppe

Diese an sich unwirksame Verbindung verhielt sich antagonistisch zur Wirkung des Ausgangspräparates.
Lange unbeachtet wurde diese Entdeckung 1941 von McCawley und Mitarbeitern[10] durch die Synthese des N-Allyl-normorphin oder Nalorphin wieder aufgegriffen, eines Mittels, das bald als wirksames Antidot gegen alle Opiate einen Platz in der modernen Medizin fand.

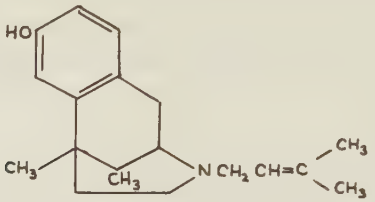


Nalorphin, durch Untersuchungen als ein dem Morphin in seiner Wirksamkeit ebenbürtiges Analgetikum bestätigt[11], ruft zwar keine Sucht hervor, bewirkt aber bei Versuchspersonen, die nicht unter Morphineinwirkung stehen, psychomimetische Zustände wie Halluzinationen, Verwirrtheit, Dysphorie. Es ist deshalb anstelle von Morphin in der Medizin nicht anwendbar.
Es war jedoch der Beweis erbracht, daß analgetische und suchterzeugende Eigenschaften zu trennen sind. Darüber hinaus war eine Substanz vorstellbar, die auch noch frei von anderen Morphinnebenwirkungen ist.
Dabei rückte immer mehr das Phenazocin, ein Benzomorphan, in den Mittelpunkt des Interesses. Die Analgetika der Benzomorphangruppe wurden durch May und Mitarbeiter[12] bekannt.




Da Phenazocin ein starkes Analgetikum mit gleichzeitiger Suchteigenschaft war und aus dieser Reihe noch kein Antagonist entwickelt wurde, wandte man sich mit besonderer Aufmerksamkeit dieser Verbindungsreihe zu. Im Herbst 1960 konnten Archer und Harris des Sterling-Winthrop-Forschungsinstitutes aus dieser Gruppe drei Verbindungen zur klinischen Prüfung zur Verfügung stellen[11].
Eine der sehr umfangreich untersuchten Verbindungen aus der Benzomorphanreihe ist das Pentazocin.
Pentazocin, das Dimethyl-allyl-Derivat des Narkotikums Phenazocin wurde im Sterling-Winthrop-Forschungsinstitut in New York synthetisiert und entwickelt.

Es ist chemisch ein D, L-2-hydroxy-5,9-dimethyl-2- (3,3-dimethylallyl) -6,7-benzomorphan mit folgender Strukturformel:




Pentazocin ist eine weiße, in sauren wäßrigen Lösungen lösliche kristalline Substanz mit der Summenformel $C_{17}H_{27}NO$ und dem Molekulargewicht 285,4. Der Schmelzpunkt liegt bei 145,4°C bis 147,2°C. Pentazocin kann sowohl parenteral als auch oral angewandt werden, ist chemisch kompatibel mit Atropinsulfat, Skopolaminhydrobromid, Promethazinhydrochlorid und vielen anderen Medikamenten. Lediglich mit Barbituratlösungen kommt es zur Ausfällung von Pentazocin.

Vorwiegend in Arbeiten aus dem anglo-amerikanischen Schrifttum ist die analgetische Wirkung von Pentazocin vielfach abgehandelt worden.
Dabei haben Keats und Mitarbeiter[13 - 16] bei ihren Untersuchungen mit Morphinantagonisten festgestellt, daß zwischen den antagonistischen Effekten bei Tieren und der analgetischen Wirkung beim Menschen keine Korrelation besteht.
Bei postoperativen Schmerzen wurden von Conaghan und Mitarbeitern[17] (1966), Scott und Mitarbeitern[18] (1966), Swerdlow und Dalal[19] (1966), Hill und Mitarbeitern[20] (1967), Baldamus[21] (1968), Versnel und Duncan[22] (1966), Lasagna[23] (1964, 1966), Stoelting[24] (1965) ein guter bis ausgezeichneter therapeutischer Effekt nach Applikation von Pentazocin erzielt.
Gordon und Moran[25] (1965) führten Vergleichsuntersuchungen zwischen Pentazocin und Morphin durch und stellten fest, daß

Pentazocin bei einem Vergleich mit Pethidin und Morphin bezüglich der analgetischen Wirkung wie hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen gut abschneidet. Swerdlow und Dalal[19] (1966) berichteten bei ähnlichen Versuchsreihen, daß 3 mg/10 kg KG Pentazocin eine ähnlich gute postoperative Schmerzerleichterung bewirkte wie 1,5 mg/10 kg KG Morphin. Ebenso verglichen Cass und Mitarbeiter[26 - 28] die analgetische Stärke von Pentazocin und Morphin; nach ihren Beobachtungen entsprachen ebenso 40 mg Pentazocin der analgetischen Wirkung von 20 mg Morphin.
In der Inneren Medizin wurde Pentazocin bei einer großen Zahl verschiedenster internistischer Erkrankungen zur Schmerzbekämpfung angewandt. Im Rahmen eines Multicenter-Versuches[29], an dem 727 Patienten beteiligt waren, wurde größtenteils eine gute bis sehr gute Schmerzlinderung erzielt. Ebenso konnte Ende[30] (1965) berichten, daß es bei 90% der 121 von ihm untersuchten Patienten zu einer ausgezeichneten Schmerzlinderung kam, wobei Nebenwirkungen nur in geringem Umfang auftraten und zudem nicht ernster Natur waren.
Weitere Anwendungsbereiche für Pentazocin fanden sich u.a. in der Gynäkologie, Urologie und Orthopädie.

In Tierversuchen wiesen Deneau und Seevers[31] (1962) nach, daß bei süchtigen Affen die Verabreichung von Pentazocin anstelle von Morphin die Entziehungssymptome nicht unterdrückt. Fraser und Rosenberg[32] (1964) haben am Addiction-Research-Center in Lexington USA die Wirkung von Pentazocin bei Personen, die erwiesenermaßen rauschgiftsüchtig waren, untersucht. Die Ergebnisse zeigten, daß die Suchtgefährdung "für so gering gehalten wurde, daß es nicht notwendig erschien, die Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes auf dieses Präparat anzuwenden. Eine entsprechende Empfehlung

wurde dem Betäubungsmittelkontor (Bureau of Narcotics) zugeleitet[11]".

Oben angeführte Literatur weist also das Pentazocin als ein starkes Analgetikum mit geringer Suchtgefährdung aus. Dieser Vorteil gegenüber anderen starken Analgetika veranlaßte uns dazu, Untersuchungen über die Möglichkeit der Applikation von Pentazocin bei ambulanten Patienten durchzuführen. Folgende Fragen sollten dabei aufgeklärt werden:

1. Inwieweit beeinflußt die Applikation von 30 mg Pentazocin Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz?
2. Ergibt sich eine Veränderung des Herzminutenvolumens, des Schlagvolumens und des gesamten peripheren Widerstandes?
3. Wie häufig und welche subjektiven und objektiven Nebenwirkungen treten nach Verabreichung von Pentazocin auf?

Anm.: Die der Einführung zugrunde liegenden Werke sind dem Literaturverzeichnis zu entnehmen.

## II. METHODIK

### a) zur Untersuchung der Wirkung von Pentazocin auf Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz

#### 1. Versuchspersonen

Zur klinischen Prüfung wurden 30 gesunde freiwillige Versuchspersonen bzw. Patienten mit unwesentlichen Krankheiten oder Beschwerden herangezogen. Die Auswahl dieser 30 Versuchspersonen erfolgte nach Abschluß der klinischen Durchuntersuchung.

Sinn und Zweck der Studie war nicht, wie schon einleitend erwähnt, die Prüfung der analgetischen Stärke und Wirkungsdauer von Pentazocin, sondern die Prüfung der Anwendbarkeit dieses Medikamentes bei ambulanten Patienten. Nur ein solches Medikament, dessen Wirksamkeit bereits bewiesen ist und das eine gute Verträglichkeit, d.h. möglichst geringe Nebenwirkungen aufweist, kann als Bereicherung in der Ambulanz angesehen werden. Für Patienten, die ihre berufliche Tätigkeit nur kurzfristig unterbrechen und sich in ihrer Leistungsfähigkeit in keiner Weise beeinträchtigt wissen wollen, sind diese Eigenschaften eines Medikamentes Vorbedingung. Um exakt Verträglichkeit und Nebenwirkungen einem applizierten Medikament zuschreiben zu können, ist es notwendig, zunächst organisch gesunde Personen für eine Untersuchungsreihe zu verwenden. Bei schweren akuten oder chronisch kranken Patienten ergibt sich schon durch die Grundkrankheit eine unterschiedliche Ausgangsbasis und

die zusätzlich zu dem zu untersuchenden Medikament verabreichten Präparate können zu einer Potenzierung bzw. Veränderung der Wirkungsweise und damit auch der Nebenwirkungen führen. In folgender Tab. sind die Diagnosen der Versuchspersonen aufgeführt.

| Diagnose | Zahl der Patienten |
|---|---|
| Seitens der Klinik kein krankhafter Befund (davon 7 mit funktionellen Beschwerden) | 15 |
| Hyperkinetisches Herzsyndrom mit hypertonen Blutdruckwerten | 5 |
| Skoliose, Spondylose und Osteochondrose der WS mit vertebragenen Beschwerden | 3 |
| Zustand nach Virusinfekt | 2 |
| Zustand nach Gastritis | 2 |
| Zustand nach Ulcus duodeni | 1 |
| Aerophagie + V.a. Hypazidität | 1 |
| gleitende Cardia | 1 |
| gesamt: | 30 |

Lediglich eine Person war weiblichen Geschlechts, das Durchschnittsalter lag bei 29,9 Jahren. Es ergab sich folgende Altersverteilung:

| Alter | Personen |
|---|---|
| 20 - 24 | 8 |
| 25 - 29 | 8 |
| 30 - 34 | 6 |
| 35 - 39 | 4 |
| 40 - 44 | 4 |

## 2. Versuchsablauf

Die insgesamt 30 Versuchspersonen gliederten sich in zwei Hauptgruppen auf: 15 Personen wurden im Sitzen, 15 weitere im Gehen (Bewegung mittels Laufband) untersucht. Je 10 Personen aus beiden Gruppen bekamen 30 mg Pentazocin i.m. injiziert, je 5 Personen erhielten als Placebo eine i.m. Injektion von 1 ccm 0,9% NaCl-Lösung. Die i.m. Injektionen erfolgten in allen Fällen in den m. gluteus maximus.

Die 15 Versuchspersonen, bei denen die Wirkung des Pentazocin im Gehen geprüft wurde, mußten sich während des gesamten Untersuchungszeitraumes von etwa 2 1/4 Stunden auf einem Laufband bewegen. Die Geschwindigkeit des Laufbandes wurde je nach Größe der Versuchspersonen individuell eingestellt, jedoch immer so gehalten, daß ein annähernd normaler "Spaziergang" nachgeahmt und jegliche möglicherweise aus einer Anstrengung resultierende Stressituation vermieden wurde. Bei einer Körper-

größe von 170 cm lag die Laufgeschwindigkeit z.B. bei 0,5 m/sec., was einer Geschwindigkeit von 1800 m/Std. entspricht. Diese Untersuchung erfolgte in Hinblick auf die Wirkung des Pentazocin bei konstanter leichter Kreislaufbelastung, wie sie bei ambulanten Patienten vorliegt. Somit sollte eine möglicherweise differierende Wirkung des Pentazocin zu Patienten im Sitzen eruiert werden.

Mit den Placebo-Injektionen wollten wir verhindern, daß Nebenwirkungen, die auf subjektiven Aussagen der Versuchspersonen beruhen, zu falschen Schlußfolgerungen hinsichtlich der Wirkung des Medikamentes führen. Die objektive Beurteilung subjektiver Empfindungen gelang besonders bei 6 von den 10 Placebo-Versuchspersonen, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits in einer Vorprüfung 30 mg Pentazocin injiziert bekamen. Dabei hat sich gezeigt, daß vegetative Einflüsse bzw. psychische Momente wie Angst oder Furcht, evtl. auch sonstige konstitutionelle Faktoren nicht zum Tragen kamen.

Gemessen wurden Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz. Diese Messungen führten wir ausschließlich im Sitzen aus. Die Gehbewegung der Versuchspersonen auf dem Laufband wurde dazu kurzzeitig unterbrochen. Die Messungen erfolgten jeweils 15, 10, 5 Minuten vor und unmittelbar vor i.m. Injektion von Pentazocin bzw. 0,9% NaCl-Lösung und unmittelbar nach, dann 5, 10, 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Injektion. Subjektiv geäußerte Nebenwirkungen wurden dabei genau nach Zeit, Art, Dauer und Stärke des Auftretens protokolliert.

Die Blutdruckmessung erfolgte auf indirekte Weise nach Riva-Rocci: Der erste hörbare Korotkoff-Ton gibt die

Höhe des systolischen Druckes an, das Verschwinden des Geräusches den diastolischen. Da nur die Relation der zu den verschiedenen Zeiten gemessenen Werte maßgebend für die Beurteilung war, ließen sich eventuelle Fehler, die durch Diskrepanz von Weichteilmantel bzw. Dicke der Oberarmmuskulatur und Breite der verwendeten Manschette verursacht wurden, eliminieren.

Puls- und Atemfrequenzzählung nahmen je 30 sec. in Anspruch.

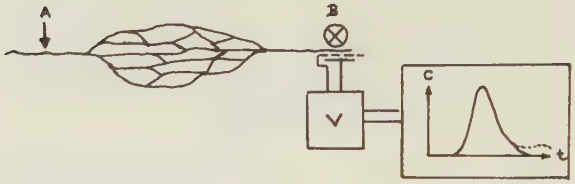
Die Versuchspersonen wurden genau über den Ablauf aufgeklärt. In einer zwanglosen Unterhaltung sollte wenigstens ein Teil der möglichen "Störfaktoren" wie Angst vor der Injektion und aufkommender Unwille mit zunehmender Dauer der Untersuchung ausgeschaltet werden.

METHODIK

b) zur Wirkung von Pentazocin auf das Herzzeitvolumen, Schlagvolumen und den gesamten peripheren Widerstand

Die Indikatorkonzentrationsbestimmung im Kreislauf wurde blutig bei kontinuierlicher extravasaler Registrierung durchgeführt.

1. Zustandekommen einer Indikatorverdünnungskurve




n. Hegglin und Rutishauser

Obige Abbildung erläutert schematisch das Zustandekommen einer Indikatorverdünnungskurve:
Der gewählte Indikator wird bei A möglichst rasch in die Vena cubitalis injiziert, durchströmt anschließend das rechte Herz und das Lungenkapillar-System und wird über die linke Herzkammer und Aorta in die Peripherie ausgeworfen. Bei B (Arteria brachialis) erfolgt die fortlaufende Registrierung der Farbstoffkonzentration unter Verwendung einer Lichtquelle, einer Photozelle, eines Verstärkers und eines Schreibsystems.

"Die Strömungsverhältnisse zwischen Injektions- und Registrierort bedingen die charakteristische Form der Indikatorverdünnungskurve. Diese Form ist prinzipiell auf allen Kreislaufabschnitten und bei Verwendung von Indikatoren, welche genügend lange in der Blutbahn verweilen, dieselbe: einige Sekunden nach der Injektion, entsprechend der kürzesten Reisezeit der Indikatorpartikel vom Injektions- zum Registrierort, steigt die Konzentration zuerst langsam, dann rascher an und erreicht nach einigen weiteren Sekunden die Gipfelkonzentration. Anschließend fällt die Konzentration ab,

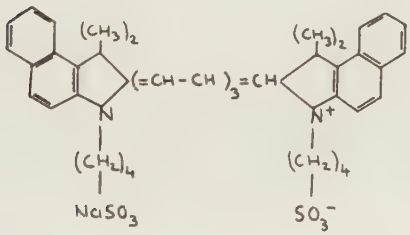
und zwar erfolgt der Abfall langsamer als der Konzentrationsanstieg.
In einem offenen System würde die Indikatorkonzentration allmählich die Nullinie erreichen. Im geschlossenen System des Blutkreislaufs steigt die Konzentration aber nach einiger Zeit wieder an, weil die Indikatorpartikel nach Vollendung eines Körperumlaufes in stärkerer Verteilung ein zweites Mal erscheinen. Diese Rezirkulation führt zu einem zweiten, weniger hohen Gipfel. Nach eventuellen weiteren Rezirkulationswellen gleicht sich die Indikatorkonzentration aus und fällt sehr langsam -bei fortlaufender Registrierung unmerklich- ab." (Hegglin, Rutishauser 1962, S. 35)

## 2. Indikator

Als Indikator wurde Cardiogreen verwendet.

### a) Chemie

Es handelt sich hierbei um einen Tricarbocyanin-Farbstoff mit dem Molekulargewicht 775 und folgender Strukturformel:



Cardiogreen ist in Wasser gut, in Salzlösungen schlecht löslich. Ist er jedoch einmal in Wasser gelöst, können selbst NaCl-Konzentrationen bis zu 9% den Farbstoff nicht ausfällen. Cardiogreen ist in wäßrigen Lösungen instabil, besonders in starken Verdünnungen. Die Abnahme der Extinktion beträgt in 24 Stunden etwa 10%. $P_H$-Veränderungen zwischen 6 und 8 sowie Temperaturveränderungen zwischen 15°C und 34°C haben keinen signifikanten Effekt auf die optische Dichte[33] (Fox und Wood 1960).

b) Biologische Eigenschaften

Cardiogreen zeigt eine geringe Toxizität. Es können bis zu 5 mg/kg Körpergewicht ohne Nebenerscheinungen beim Menschen i.v. gegeben werden, wobei es auch zu keiner Hautverfärbung kommt. Im Gegensatz zu Lösungen in Wasser ist der Farbstoff im Blut und Plasma stabil. Cardiogreen bindet sich wie Evans-blau an die Albumine, die spektrale Absorptionsänderung, die sich bei der Proteinbindung ergibt, vollzieht sich jedoch rascher als bei Evans-blau, so daß es zu keinem Fehler kommt, wenn Injektion und Registrierung innerhalb kürzester Zeit erfolgen.
Cardiogreen wird durch die Leber rasch eliminiert und fast ausschließlich mit der Galle im Darm ausgeschieden[34] (Wheeler und Mitarbeiter 1958). Beim Gesunden kann man im Blut nach 10 Minuten nur noch etwa 10%, nach 20 Minuten noch etwa 3% nachweisen. Deswegen eignet sich der Farbstoff gut für kurz aufeinanderfolgende Bestimmungen des Herzzeitvolumens.

c) Optische Eigenschaften

Die maximale Extinktion des Cardiogreen liegt im Bereich des sogenannten isosbestischen Punktes (805 mμ), d.h. des Punktes, bei dem OxyHb und reduziertes Hb die gleiche Extinktion aufweisen. Dadurch werden Registrierfehler bei Farbstoffverdünnungskurven in Vollblut infolge unterschiedlicher bzw. wechselnder Sauerstoffsättigung vermieden. Nur bei Hb-Konzentrationsveränderungen zeigen sich Schwankungen mit der Messung eines solchen Indikators. Die Veränderung des Absorptionsmaximums in Plasma (805 mμ) gegenüber Wasser (780 mμ) ist Ausdruck der Proteinbindung.

3. Konzentrationsmessung - Registriergeräte

Die Konzentrationsbestimmung erfolgte blutig, d.h. durch Eröffnung eines Gefäßes, und bei kontinuierlicher Registrierung. Die Registrierung geschah extravasal, d.h. Blut wurde mit konstanter Geschwindigkeit durch einen Katheter aus der A. brachialis abgesaugt und die Konzentration in einer Durchflußküvette fortlaufend bestimmt. Die Küvette muß dabei möglichst nahe am punktierten Gefäß liegen, damit nur eine minimale Verzögerung eintritt.

Bei Verwendung von Farbstoffen als Indikatoren besteht die Meßapparatur aus Lichtquelle, Filter, Photozelle, Verstärker und Schreibsystem. Das Licht fällt auf das durch die Küvette fließende Blut, wobei in unserem Fall

die durchgelassene Lichtmenge von der Photozelle gemessen wurde (Transmissionsphotometrie).

Den optischen Eigenschaften des zu messenden Farbstoffes sind die Filter angepaßt. Der gewählte Interferenz-Bandfilter mit sehr geringer Bandbreite garantiert monochromatisches Licht mit einer Wellenlänge von 805 mμ, dem isosbestischen Punkt von Hämoglobin und Oxy-Hämoglobin.

Als Lichtreceptor diente eine Cadmium-Selenid-Photozelle. Der Vorteil dieses Photoelementes gegenüber den Vakuum-Photozellen besteht in seiner kleineren Dimension und höheren Leistung.

Dabei ist der Photostrom bzw. die Photospannung von Selenphotoelementen neben der Beleuchtung auch vom äußeren Widerstand abhängig: Bei niedrigem Außenwiderstand ist der Photostrom der Beleuchtungsstärke weitgehend proportional, während er bei hohem äußeren Widerstand dem Logarithmus der Beleuchtungsstärke entspricht.

Bei der Küvettenmessung muß berücksichtigt werden, daß sich die Lichtdurchlässigkeit von Vollblut mit der Strömungsgeschwindigkeit ändert (Kramer 1935[35]; Mook und Zijlstra 1957[36]). Nach Wever wird dieses Phänomen durch die bei laminarer Strömung entstehende Anhäufung von Erythrozyten im Zentralblut hervorgerufen. Wenn aber ein bestimmter kritischer Wert des pro Zeiteinheit durch die Küvette fließenden Blutes überschritten wird, d.h. bei Einsetzen von turbulenter Strömung, bleibt die Extinktion des Blutes konstant. (Opitz 1948[37]; Wever 1954[38])

Zur Beherrschung dieser Strömungsabhängigkeit der Lichtdurchlässigkeit ist es notwendig, das Blut mit konstanter und wenn möglich mit überkritischer Geschwindigkeit durch die Küvette zu saugen.

Bei Messungen in der Durchflußküvette kann der zuführende Katheter den Indikatorkonzentrationsverlauf ändern (Lacy et al. 1957[39]; Sheppard 1957[40]). Diese Einflüsse sind umso geringer, je kleiner das Kathetervolumen und je größer die Durchflußgeschwindigkeit ist. Sherman et al.[41] (1959) gaben folgenden Grenzwert an: Soll eine Veränderung des Indikatorkonzentrationsablaufes durch die Küvettenpassage vermieden werden, so muß der Quotient aus halbem Kathetervolumen (V) dividiert durch das durch den Katheter fließende Zeitvolumen (Q) kleiner sein als die Zeit ($\Delta t$), in der eine signifikante Änderung der Indikatorsubstanzen an der Katheterspitze eintritt: $\Delta t > \frac{V}{2Q}$

Besteht Turbulenz im Katheter, so resultiert theoretisch nur eine Verzögerung, jedoch keine Verformung der Indikatorkurve.

Die eben diskutierten Voraussetzungen für annähernd optimale Meßbedingungen waren in der zur Verfügung stehenden Apparatur gegeben. Die Einstellung der Sauggeschwindigkeit erfolgte über Drucktasten und war bei Verwendung einer 50 ml Spritze in ml/min geeicht. Die Absauggeschwindigkeit betrug 20 ml/min.

## 4. Allgemeine Gesichtspunkte

Brauchbare Kurven erhält man bei Verwendung des Farbstoffes Cardiogreen mit einer Dosierung von 0,1 - 0,2 mg/kg Körpergewicht.
Die durchschnittliche Injektionsmenge einer 0,25%igen Cardiogreenlösung lag bei 1,77 g.

Die Injektionsvolumina sollten nicht zu groß sein, da dadurch einerseits die Injektionszeit kurz bleibt, d.h. für praktische Belange als momentan zu betrachten ist, andererseits die Hämodynamik des Kreislaufsystems durch Einbringen kleiner Volumina nicht beeinträchtigt wird.
Wir verwendeten eine 0,25%ige Cardiogreen-Lösung und dicke Nadeln (schnelles Einspritzen!).

Das Einspritzen des Indikators in den venösen Schenkel des Kreislaufs muß in große Venen (Cubitalvene) erfolgen. Bei Injektion in kleinere Venen ist der schnelle und vollständige Abtransport des Indikators nicht gewährleistet und es wird dadurch der Verlauf der im arteriellen System registrierten Verdünnungskurve verändert.
Ein rasches und vollständiges Einfließen des Farbstoffes in die großen Venen kann durch zwei Maßnahmen begünstigt werden:

- Rasches Anheben des Armes unmittelbar nach der Injektion in eine Cubitalvene, damit das in Horizontallage in den Venen des Vorderarms und der Hand "liegende" Blut den Farbstoff herzwärts transportiert.

- Mit dem Handrücken nach proximal den Verlauf der großen Venen mehrmals nachstreichen, um durch mechanisches Reiben den am Injektionsort eventuell liegen gebliebenen Farbstoff weiterzubefördern.

5. Eichung der Kurve

Die Eichung erfolgte durch nachträgliche Messung mehrerer Blutproben mit verschiedenen bekannten Farbstoffkonzentrationen in der Küvette, wobei das Blut heparinisiert wurde. Die verschiedenen Konzentrationen im Vollblut wurden bei gleicher Verstärkung wie bei der Registrierung der Indikatorverdünnungskurven bestimmt. Konzentrationen, die zwischen den gemessenen Punkten lagen, wurden durch Interpolation ermittelt.

6. Extrapolation der sogenannten Primärkurve

Interessiert man sich ausschließlich für die erste Passage aller Farbstoffteilchen ohne Rezirkulation, so wird der exponentiell abfallende Verdünnungsschenkel gegen Null extrapoliert. Trägt man Konzentration im logarithmischen Maßstab gegen die Zeit im linearen Maßstab (semilogarithmisches Papier) auf, so ergibt der exponentielle Abfall eine Gerade. Durch Verlängerung dieser Geraden erhält man die zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegenden Konzentrationen; diese Punkte ergeben nach Rückübertragung in den linearen Maßstab die sogenannte Primärkurve, also die Kurve, die ohne Rezirkulation des Farbstoffes entstehen würde.

## 7. Beurteilung der Verwertbarkeit von Kurven zur Berechnung des Herzminutenvolumens

Indikatorverdünnungskurven herzgesunder Patienten sind steil und schlank, d.h. sie zeigen einen raschen Konzentrationsanstieg. Der Abfall ist ebenfalls steil und endet erst spät am Verdünnungsschenkel, sobald die Rezirkulationsphase deutlich wird.
Kurven mit einem langsamen Anstieg und flachen Gipfel, d.h. mit langsam ansteigender Konzentration infolge eines Abflußhindernisses hinsichtlich des Farbstoffes, wurden eliminiert.

Dow (1955) zeigte, daß flache Kurven mit früh am Verdünnungsschenkel einsetzender Rezirkulation meist zu niedrige Herzminutenvolumina ergaben, da der exponentiell abfallende Verdünnungsschenkel wegen der nicht erkennbar einsetzenden Rezirkulation zu flach extrapoliert wird. Er gab zwei Kriterien an, nach denen sich verwertbare Kurven von nicht verwertbaren abgrenzen lassen:

1) Bei zuverlässigen Kurven wird die Rezirkulation erst sichtbar, nachdem die Konzentration im Verdünnungsschenkel auf die Hälfte der maximalen Konzentration abgefallen ist.

2) Bei verwertbaren Kurven soll das Verhältnis T 10/EZ nicht größer sein als 3,0 bis maximal 3,5, wobei EZ die Erscheinungszeit und T 10 die Zeit ist, bei der die Konzentration im extrapolierten Verdünnungsschenkel vom Maximum auf 1/10 abgefallen ist[42].

8. Versuchsablauf

Für die Untersuchung standen 5 Versuchspersonen zur Verfügung, die technischer Erleichterungen wegen (schnellerer Wirkungseintritt, Injektion in die bereits punktierte Vena cubitalis) innerhalb von 3 Minuten 30 mg Pentazocin i.v. verabreicht bekamen.

Vor dieser Pentazocin-Injektion wurden unmittelbar nacheinander zwei Farbstoffverdünnungskurven geschrieben, wobei versucht wurde, die Untersuchung an einer ruhigen und entspannten Versuchsperson durchzuführen. Aufgetretene Fehlbestimmungen konnten durch die Doppelbestimmung eliminiert werden, annähernd gleiche Werte wurden zu einem Mittelwert zusammengefaßt.

Jeweils 15 und 30 Minuten nach der i.v. Injektion erfolgte die Registrierung der Farbstoffverdünnungskurven III und IV. Unmittelbar vor diesen Bestimmungen wurden Blutdruck und Pulsfrequenz kontrolliert, um Schlagvolumen und gesamtperipheren Widerstand errechnen zu können.
Darüber hinaus erfolgten Blutdruck- und Pulsfrequenzmessungen 15, 10 und 5 Minuten vor den Herzminutenvolumenbestimmungen I und II und unmittelbar vor Pentazocin-Injektion; bis zur 5. Minute nach der Injektion wurden Blutdruck und Pulsfrequenz jede Minute kontrolliert, bis 30 Minuten nach Injektion im Abstand von 5 Minuten, schließlich nochmals nach 45 Minuten bei sitzender Versuchsperson.

Mit Hilfe von Größe und Gewicht bzw. der Körperoberfläche ließ sich der Herzindex und der Schlagvolumenindex errechnen.

## III. ERGEBNISSE

### A) zur Wirkung von Pentazocin auf Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz

#### 1. Wirkung von Pentazocin bei gesunden Versuchspersonen im Sitzen

##### a) Wirkung auf den Blutdruck

Einen zusammenfassenden Überblick über die Meßergebnisse von 10 gesunden Versuchspersonen vermittelt Tab. 1a und 1b.
Die Abbildungen 1a und 1b zeigen den Verlauf des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks dieser 10 gesunden Versuchspersonen vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin mit Darstellung des Mittelwertes.

15 Minuten vor Injektion der Substanz wurden in Abständen von 5 Minuten die oben genannten Parameter gemessen. In diesem Zeitraum wiesen 2 Versuchspersonen einen gering erhöhten, weitere 2 einen leicht erniedrigten systolischen Wert auf (Normbereich 115 - 140 mm Hg). Die Einbeziehung von Personen auch mit pathologischem Blutdruck in die Versuchsreihe geschah in der Erwartung, daß in diesen Fällen eine andersartige Wirkung eintreten könnte, was sich allerdings nach den vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigen ließ.

Im einzelnen lassen sich folgende Blutdruckveränderungen angeben:

Bei der 1. Versuchsperson (siehe Tab. und Abb. 1a und 1b) zeigte sich bereits vor Injektion von 30 mg Pentazocin bei den Blutdruckmessungen eine Inkonstanz der systolischen Werte, so daß die Blutdruckveränderungen nach Injektion nur mit Zurückhaltung zu beurteilen sind. Die psychische Labilität des Probanden erhärtete sich besonders eindrucksvoll durch seine Anamnese und durch das Gespräch mit ihm. Dennoch darf angenommen werden, daß durch die Injektion von 30 mg Pentazocin eine geringe Erhöhung des systolischen Blutdrucks zustandekam, da sich 10 Minuten p.i. erstmals ein Blutdruck von 135 mm Hg messen ließ und dieser nicht mehr unter 130 mm Hg absank.
Auch der diastolische Wert ließ etwa 15 Minuten p.i. diese Tendenz erkennen.
Ähnlich verhielt sich der Blutdruck bei Versuchsperson 2, wobei der Anstieg des systolischen Blutdrucks sich erst 60 Minuten p.i. nachweisen ließ, während nach 120 Minuten sogar eine geringgradige Verminderung eintrat. Ebenfalls geringgradig vermindert war der diastolische Wert nach 1 1/2 bzw. 2 Stunden, nachdem er zunächst 5 - 15 Minuten p.i. etwas angestiegen war und nach 30 Minuten p.i. der Ausgangswert wieder erreicht wurde.
Der 3. Proband zeigte eine Verminderung des systolischen Blutdrucks 10 Minuten p.i., die bis 2 Stunden p.i. bestehen blieb, während der diastolische Wert nur unwesentlich und erst 60 Minuten p.i. abfiel.
Die vorübergehende starke Erhöhung des diastolischen Blutdrucks unmittelbar nach Injektion war wohl psychischer Natur.

Versuchspersonen 4 und 5 ließen bereits 5 Minuten nach Injektion eine Zunahme des systolischen Wertes erkennen; während bei der 4. Versuchsperson 90 Minuten p.i. noch ein weiterer Anstieg erfolgte, fiel der systolische Blutdruck bei Versuchsperson 5 30 Minuten p.i. wieder etwas ab und blieb dann konstant bis zum Ende der Untersuchung. Bei den diastolischen Werten ergaben sich keine bedeutenden Veränderungen vor und nach der Injektion von Pentazocin, läßt man die einmalige Erhöhung bei der 5. Versuchsperson 5 Minuten p.i. unberücksichtigt.
Der 6. Proband zeigte 10 bis 15 Minuten nach Pentazocinapplikation einen unwesentlichen Abfall, zwischen der 30. und 90. Minute einen ebenso unbedeutenden Anstieg des systolischen Blutdrucks, während der diastolische Wert ab der 10. Minute p.i. über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg erhöht blieb.
Bei Versuchsperson 7 konnten wir nur 10 und 15 Minuten p.i. einen gegenüber dem Ausgangswert gering verminderten systolischen Druck messen, der diastolische Druck verringerte sich 5 Minuten p.i.
Die Probanden 8, 9 und 10 zeigten in ihren systolischen Werten keine Reaktion auf die Pentazocininjektion, die diastolischen Werte waren jedoch bei der 9. Versuchsperson besonders 60 bis 120 Minuten p.i., bei der 10. zwischen der 15. und 30. Minute p.i. erhöht.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

Blutdruckveränderungen waren nach intramuskulärer Verabreichung von 30 mg Pentazocin meist nur in unbedeutendem Ausmaß festzustellen. Lediglich bei Ver-

suchsperson 3 sank der systolische Wert um etwa 10% ab. Eine Abhängigkeit dieses Blutdruckabfalles nach Pentazocininjektion vom pathologisch erhöhten Ausgangswert kann jedoch nicht als sicher angenommen werden, da bei Versuchspersonen mit ebenfalls deutlich erhöhten systolischen Werten (siehe z.B. Tab. 4 Versuchspersonen 3, 8, 9) keine entsprechende Reaktion zu finden war. Die geringe Anzahl der Versuchspersonen läßt selbstverständlich eine endgültige Schlußfolgerung nicht zu.
Die Mittelwerte für den systolischen Blutdruck schwankten innerhalb der Beobachtungszeit von 2 1/4 Stunden nur zwischen 127,5 und 130,5.
Aus der diastolischen Mittelwertskurve ergab sich eine Steigerung des Blutdrucks um etwa 5% unmittelbar nach Injektion und bis zu 2 Stunden später.
Der Eintritt der Blutdruckveränderungen erfolgte frühestens 5 Minuten p.i., in der Mehrzahl der Fälle zwischen der 10, und 30. Minute p.i.

b) Wirkung auf die Schlagfrequenz des Herzens

Die wesentlichen Gesichtspunkte können anhand der Tab. 2 und Abb. 2 aufgezeigt werden.
Bei Betrachtung des in Abb. 2 dargestellten Mittelwertes läßt sich ein Absinken der Herzfrequenz feststellen, wobei eine entsprechende Tendenz bereits 5 Minuten vor Injektion erkennbar ist. Nach einem Wiederanstieg der Schlagfrequenz des Herzens 10 bis 15 Minuten nach Injektion kommt es dann zu einer weiteren Verminderung bis zu einer Frequenz von 67/min 2 Stunden nach Injektion. Diese Abnahme der

Herzfrequenz kurz vor Injektion resultiert nach den Einzelwerten vor allem aus dem Verhalten der Versuchspersonen 1, 3 und 9.
Ab der 30. Minute p.i. erfolgte fast ausnahmslos eine gleichmäßige Verminderung der Schlagfrequenz des Herzens.
Zur Diskussion dieser Effekte wird auf den entsprechenden Abschnitt verwiesen.

c) Wirkung auf die Atemfrequenz

Zur Verdeutlichung dienen Tab. 3 und Abb. 3.
Wie aus der Darstellung der Mittelwerte zu ersehen ist, erfolgte nach Injektion von 30 mg Pentazocin keine auffallende Atemfrequenzverminderung. Die gemessenen Mittelwerte lagen zwischen 19 Atemzügen/min vor und 16 Atemzügen/min nach Pentazocinapplikation.

d) Subjektive und objektive Nebenwirkungen

Um einen Eindruck über Art und Häufigkeit der geäußerten Beschwerden zu vermitteln, sollen zunächst entsprechend dem Protokoll subjektive und objektive Nebenwirkungen jeder Versuchsperson aufgezeigt werden, ehe ein zusammenfassender Überblick gegeben wird.

1. Versuchsperson:

10 min p.i.: Schwindelgefühl, Benommenheit, starkes Schwitzen (letzteres ließ bald nach), Wärmegefühl im ganzen Körper.

60 min p.i.: Schwindelgefühl bessert sich; Wärmegefühl nicht mehr vorhanden.

100 min p.i.: Kein Schwindelgefühl mehr, es besteht nur noch leichte Benommenheit, starke Müdigkeit kommt auf.

2. Versuchsperson:

Gibt nur 40 min p.i. an, daß sie schläfrig wird.

3. Versuchsperson:

15 min p.i.: Die Augen werden schwer, Patient zeigt großes Schlafbedürfnis.

30 min p.i.: Schwächegefühl in den Beinen.

50 min p.i.: Leichtes Schwitzen.

Angegebene Beschwerden sind am Ende der Untersuchung nur mehr in geringem Maße vorhanden.

4. Versuchsperson:

5 min p.i.: Rauschartige Benommenheit.

15 min p.i.: Benommenheit wird stärker, Patient wird müde, klagt über schwere Beine und feuchte Hände.

60 min p.i.: Starke Müdigkeit, Brechreiz.

90 min p.i.: Benommenheit läßt nach.

120 min p.i.: Allgemeinzustand stark gebessert, nur noch leichte Müdigkeit.

5. Versuchsperson:

15 min p.i.: Aufkommende Müdigkeit, Augen werden schwer.

50 min p.i.: Feuchte Hände.

Am Ende der Untersuchung keinerlei Beschwerden mehr.

6. Versuchsperson:

60 min p.i.: Leichter Schwindel, allg. Schweregefühl.

90 min p.i.: Aufkommende Müdigkeit.

120 min p.i.: Die Beschwerden halten noch an.

7. Versuchsperson:

50 min p.i.: Leichter Schwindel, Wärmegefühl, feuchte Hände, trockener Mund.

90 min p.i.: Nachlassen des Schwindelgefühls.

8. Versuchsperson:

15 min p.i.: Kurzzeitige rauschartige Benommenheit.

60 min p.i.: Aufkommende Müdigkeit.

120 min p.i.: Müdigkeit hält an.

9. Versuchsperson:

30 min p.i.: Kopf wird schwer.

50 min p.i.: Aufkommende Müdigkeit, Schweregefühl, leichte Benommenheit, leichte Übelkeit.

60 min p.i.: Übelkeit wird so stark, daß sich Versuchsperson kurzfristig hinlegen muß RR: 150/110 Puls: 64/min (im Liegen); starke Müdigkeit, Augen werden schwer.

120 min p.i.: Übelkeit hält an, Patient erbricht.

180 min p.i.: Versuchsperson fühlt sich etwas besser, wird per Taxi nach Hause gebracht.

10. Versuchsperson:

30 min p.i.: Leichte Benommenheit.

60 min p.i.: Patient fühlt sich wieder wohl.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß an erster Stelle der Nebenwirkungen die Schläfrigkeit, also die sedierende Wirkung stand. Diese hielt zumeist über die ganze Dauer der Untersuchung an und war auch 120 Minuten p.i. -zwar in geringerem Umfang- bei der Mehrzahl der Fälle noch vorhanden.

Häufig wurde von den Versuchspersonen ein Wärmegefühl bzw. die Transpiration angegeben. Diese Nebenwirkung hielt im Gegensatz zur sedierenden Wirkung zumeist nur kurze Zeit an. Weitere geäußerte Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl, Übelkeit und Brechreiz bzw. Erbrechen.

Tabelle der Nebenwirkungen nach
30 mg Pentazocin i.m.

| Nebenwirkungen | Auftreten bei 10 Versuchspersonen |
|---|---|
| Schläfrigkeit (Benommenheit und Müdigkeit) | 9 |
| Transpiration bzw. Wärmegefühl | 6 |
| Schwindelgefühl | 4 |
| Brechreiz bzw. Erbrechen | 2 |
| Übelkeit | 1 |
| trockener Mund | 1 |

2. Placeboergebnisse von Versuchspersonen im Sitzen

a) Das Verhalten des Blutdrucks

Die Darstellung sowohl der systolischen als auch der diastolischen Mittelwerte zeigt, daß wesentliche Blutdruckveränderungen nicht auftraten (siehe Tab. 7 und Abb. 7a + b). Eine geringgradige Blutdrucksteigerung blieb auf die Zeit unmittelbar nach der Injektion beschränkt.
Ab 10 Minuten p.i. erfolgten kaum noch weitere Schwankungen. Insofern darf man wohl auf eine psychische Reaktion der Versuchspersonen durch die Injektion schließen.
Es soll noch darauf hingewiesen werden, daß der Abfall des systolischen Mittelwertes zwischen 15 und 10 Minuten prae i. wohl ausschließlich durch die 2. Versuchsperson verursacht wird, da der erste, 15 Minuten prae i. gemessene Wert gegenüber den anderen stark erhöht war. Der mittlere systolische Druck vor der Injektion dürfte also dem 10 oder 5 Minuten prae i. gewonnenen Wert entsprechen.
Betrachtet man die Meßwerte der einzelnen Versuchspersonen, so zeigten sich nach 10 Minuten p.i. meist Blutdruckschwankungen um 5 mm Hg, selten um 10 mm Hg, während sie unmittelbar vor und nach der Injektion etwas höher liegen.

b) Das Verhalten der Schlagfrequenz des Herzens

Obwohl auch hier (siehe Tab. 8 Abb. 8) der Mittelwert nach Injektion von 1 ccm 0,9% physiologischer

NaCl-Lösung abfiel, zeigt sich doch im Vergleich zur Pentazocin-Versuchsreihe eine geringere Frequenzverlangsamung. Weiterhin fällt bei der Gegenüberstellung auf, daß der aus Abb. 2 zu ersehende Anstieg 10 bis 15 Minuten p.i. fehlt.

c) Das Verhalten der Atemfrequenz

Eine Beeinflussung der Atemfrequenz konnte nach Injektion von 1 ccm 0,9% physiologischer NaCl-Lösung nicht festgestellt werden, wie auch zu erwarten war (siehe Tab. 9 und Abb. 9).

d) Subjektive Nebenerscheinungen

Eine Versuchsperson bekam unmittelbar nach Injektion einen Schweißausbruch, 5 Minuten p.i. klagte sie über Kribbeln in den Beinen und über nasse Hände; 15 Minuten p.i. kam trockener Mund hinzu. Diese Beschwerden ließen jedoch bald nach.

3. Wirkung von Pentazocin bei gesunden Versuchspersonen im Gehen (Laufband)

a) Wirkung auf den Blutdruck

Die Versuchspersonen aus dieser Reihe lassen sich ebenso wie diejenigen aus der Versuchsreihe im Sitzen aufgrund ihrer Blutdruckwerte in 3 Gruppen einteilen:

1. Versuchspersonen, deren Blutdruck im Normbereich lag (6 von 10 Versuchspersonen).
2. Versuchspersonen, die einen erhöhten Blutdruck aufwiesen (3 von 10).
3. Eine Versuchsperson hatte einen erniedrigten Blutdruck.

Aus der Tab. 4a und 4b und den Abb. 4a und 4b ergeben sich folgende wesentliche Aussagen:

Bei Betrachtung der Mittelwerte in Abb. 4a und 4b fällt ein gleichsinniges Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdruckes auf. Weiterhin läßt sich sagen, daß die Blutdrucksteigerung nach Injektion von 30 mg Pentazocin im Gehen deutlicher ist als bei den entsprechenden Mittelwerten der Versuchspersonen im Sitzen, vor allem 10 bis 30 Minuten p.i.
Im einzelnen war das Verhalten des Blutdruckes folgendermaßen:

Die 1. Versuchsperson zeigte abgesehen von geringen Blutdruckschwankungen kurz nach intramuskulärer Injektion, die nicht als Auswirkung des Pentazocin angesehen werden können, sowohl im systolischen als auch im diastolischen Blutdruck keine Reaktion auf die Applikation einer Dosis von 30 mg Pentazocin.

Bei Proband 2 fiel bei den einzelnen Kontrollmessungen 15, 10 und 5 Minuten vor der Pentazocininjektion der systolische Blutdruck von 150 mm Hg auf 130 mm Hg, obwohl die Versuchsperson auf dem Laufband zu einer konstanten Gehbewegung angehalten war. Ursache dafür dürfte wahrscheinlich eine allmähliche psychische Beruhigung der Versuchsperson gewesen sein. Der

systolische Wert von 130 mm Hg wurde dann konstant gemessen bis 15 Minuten p.i. (was beweisend dafür sein dürfte, daß dies auch der zugrunde zu legende Ausgangswert ist); 30 Minuten p.i. wurde ein um 10 mm Hg höherer Wert gemessen, der 120 Minuten p.i. nochmals um 10 mm Hg zunahm.
Der diastolische Blutdruck schwankte zwischen 90 mm Hg prae i. und 100 mm Hg p.i.
Bei der 3. Versuchsperson ergaben sich kurz vor und nach Injektion systolische Blutdruckschwankungen zwischen 140 und 150 mm Hg. Anschließend fiel der systolische Wert von 150 mm Hg 15 Minuten p.i. über 140 mm Hg 30 Minuten p.i. auf 130 mm Hg 60 Minuten p.i. ab, um dann 90 Minuten p.i. in etwa wieder den Ausgangswert zu erreichen.
Der diastolische Blutdruck zeigte von 10 bis 30 Minuten p.i. eine Zunahme von 95 mm Hg auf 110 mm Hg.

Versuchsperson 4 hatte sowohl im systolischen als auch im diastolischen Wert eine Blutdrucksteigerung ab 15 Minuten p.i. von 130/80 mm Hg auf 150/100 mm Hg. Während der systolische Druck 120 Minuten p.i. seinen Ausgangswert wieder erreichte, betrug der diastolische Druck immer noch 90 mm Hg.
Keine Reaktion seitens des Blutdruckes nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin wurden bei der 5. und 7. Versuchsperson verzeichnet, sieht man von der Steigerung des diastolischen Wertes bei der 7. Person 60 Minuten p.i. von 95 auf 105 mm Hg ab.
Versuchsperson 6 reagierte stärker auf Pentazocin wie alle anderen. Während sich der diastolische Druck zwischen der 10. und 30. Minute von 90 auf 105 mm Hg erhöhte, stieg der systolische Wert in der 30. Minute p.i. zunächst von 130 auf 140 mm Hg und 90 Minuten p.i. sogar auf 160 mm Hg an; es ergab

sich somit gegenüber dem Ausgangswert eine systolische Blutdrucksteigerung um 30 mm Hg.
Dieser Blutdruckanstieg muß in Zusammenhang gebracht werden mit den erheblichen Nebenwirkungen, auf die später besonders eingegangen wird (siehe Seite 45). Bereits 80 Minuten p.i. war das Allgemeinbefinden der Versuchsperson so beeinträchtigt, daß sie sich nicht mehr auf dem Laufband bewegen konnte, so daß der Blutdruckwert in der 90. Minute p.i. im Liegen gemessen werden mußte. Da die Beschwerden nicht nachließen, mußte die Untersuchung im Gehen abgebrochen werden; daher fehlt der Wert 120 Minuten p.i. Stattdessen wurde 100, 110 und 120 Minuten p.i. jeweils der Blutdruck im Liegen, Sitzen und Stehen gemessen:

| | 100 min p.i. | 110 min p.i. | 120 min p.i. |
|---|---|---|---|
| im Liegen | 140/95 | 140/95 | 140/100 |
| im Sitzen | 130/90 | 130/90 | 130/95 |
| im Stehen | 140/90 | 140/95 | 140/100 |

Entsprechende Werte ließen sich bei weiteren Kontrollen zu späterem Zeitpunkt nachweisen.
Die Versuchspersonen 8 und 9, die einen systolischen Ausgangswert von 150 bzw. 160 mm Hg aufwiesen, zeigten besonders zwischen 10 und 30 Minuten nach Pentazocinapplikation eine Erhöhung der systolischen Werte auf 180 mm Hg. Dennoch kann man nicht von einem sicheren Zusammenhang zwischen hohem Ausgangs-Blutdruck und Blutdrucksteigerung nach Pentazocininjektion sprechen, wie z.B. Versuchsperson 3 (siehe erste Versuchsreihe) zeigt. Die geringe Zahl der Untersuchungen läßt eben noch keine diesbezügliche Behauptung zu.
Der diastolische Druck war bei Versuchsperson 8 lediglich 10 Minuten p.i. einmalig von 115 auf 130 mm Hg angehoben. Beim 9. Probanden fällt neben der In-

konstanz der diastolischen Blutdruckwerte vor und nach Injektion vor allem das Absinken 60 und 90 Minuten p.i. auf, nämlich von 120 mm Hg auf 100 mm Hg.

Bei der 10. Versuchsperson stieg nach Pentazocinapplikation sowohl der systolische Blutdruck von 120 auf 130 mm Hg als auch der diastolische Blutdruck von 80 auf 95 mm Hg geringgradig an. Während der diastolische Wert auch nach 2 Stunden noch 90 mm Hg betrug, hatte der systolische Druck den Ausgangswert wieder erreicht.

Zusammenfassend und im Vergleich mit den Versuchspersonen im Sitzen kann gesagt werden:

Bewegen sich die Versuchspersonen auf einem Laufband, so ergibt die i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin sowohl auf den systolischen als auch auf den diastolischen Blutdruck eine stärkere Wirkung als bei sitzenden Versuchspersonen. Aus den entsprechenden Mittelwerten geht das eindeutig hervor.
Während im Sitzen der Blutdruck nach Pentazocin nur unwesentlich schwankte, kam es im Gehen zu einer Steigerung des systolischen Mittelwertes von 134 mm Hg prae i. auf 142 mm Hg p.i. und zu einer Zunahme des diastolischen Mittelwertes von 91 mm Hg prae i. auf 101 mm Hg p.i.
Im einzelnen zeigten 4 der 10 Versuchspersonen nach Pentazocinapplikation systolische Blutdrucksteigerungen um 20 mm Hg und mehr, weitere zwei um 10 mm Hg.
Einen Anstieg des diastolischen Blutdruckes nach Pentazocin um etwa 20 mm Hg hatte ein Proband, weitere 5 zeigten Steigerungen um 10 bis 15 mm Hg.
Jeweils nur in einem Fall ließ sich ein Absinken des systolischen und des diastolischen Druckes bei verschiedenen Versuchspersonen feststellen.

Keine Reaktion nach der Injektion zeigten in Bezug auf den systolischen und diastolischen Blutdruck drei der zehn Versuchspersonen. Dabei muß bei einer Person der diastolische Wert als nicht verändert angenommen werden, da lediglich ein Meßwert nach Injektion erhöht war. Zwei Versuchspersonen reagierten weder mit dem diastolischen noch mit dem systolischen Blutdruck, eine Versuchsperson dagegen jeweils nur mit einem der beiden Druckwerte.
Die Blutdruckveränderungen traten hauptsächlich 10 bis 30 Minuten p.i. auf.

b) Wirkung auf die Schlagfrequenz des Herzens

Die Ergebnisse sind in Tab. 5 und Abb. 5 zusammengefaßt.
Hinsichtlich des Mittelwertes verhält sich die Schlagfrequenz des Herzens bei den Versuchspersonen auf dem Laufband ähnlich wie bei denen im Sitzen (Abb. 2).
Nach intramuskulärer Applikation von 30 mg Pentazocin verringerte sich trotz Bewegung auf dem Laufband die Pulszahl stufenweise von 82/min vor Injektion über 79, 76.4, 75.6, 72.8 auf 69.8 zwei Stunden nach Injektion.
Im Sitzen kam es zu einer Abnahme der Schlagfrequenz von 82/min auf 67.2 zwei Stunden p.i.

Kurz vor und nach Injektion schwankte die Pulsfrequenz bei den meisten Versuchspersonen zum Teil erheblich. Die ungewohnte Situation dürfte dabei eine große Rolle gespielt haben, obwohl vor jeder Untersuchung jede Versuchsperson genauestens über Art und Ablauf der Untersuchung informiert wurde.

Eine Verringerung der Herzfrequenz durch Pentazocin scheint jedoch ziemlich sicher zu sein. Lediglich zwei Versuchspersonen zeigten eine geringe Frequenzbeschleunigung um 8 bzw. 12 Schläge/min 30 bzw. 60 Minuten p.i., die jedoch auf diese Zeiten beschränkt blieb.

c) Das Verhalten der Atemfrequenz

Zur Veranschaulichung dienen Tab. 6 und Abb. 6. Wie bei den Versuchspersonen im Sitzen kam es auch im Gehen in den meisten Fällen zu keiner Veränderung der Atemfrequenz. Die Steigerung der Atemfrequenz, die der Mittelwert 60 min p.i. zeigt, ist ausschließlich durch die starke Hyperventilation einer einzigen Versuchsperson zu diesem Zeitpunkt bedingt. (Zur Versuchsperson 6 siehe auch S. 39 und S. 45.)

d) Subjektive und objektive Nebenwirkungen

Vor einer zusammenfassenden Wertung sollen wie bei den Versuchspersonen im Sitzen entsprechend dem Protokoll die Nebenwirkungen der einzelnen Versuchspersonen kurz geschildert werden.

1. Versuchsperson:

10 min p.i.: Leichte Benommenheit, Schwäche.

70 min p.i.: Übelkeit, Brechreiz, starkes Schwitzen, trockener Mund.
Dieser Zustand dauert bis etwa 80 min p.i.

120 min p.i.: Leichte Müdigkeit und Benommenheit.

2. Versuchsperson:

30 min p.i.: Schwindelgefühl, rauschartige Benommenheit, feuchte Hände.

60 min p.i.: Müdigkeit.

120 min p.i.: Nur mehr leichtes Schwindelgefühl, Müdigkeit hat nachgelassen.

3. Versuchsperson:

30 min p.i.: Leichter Schwindel, wird 80 min p.i. besser.

4. Versuchsperson:

50 min p.i.: Schwere in den Beinen.

60 min p.i.: Leichter Schwindel, leichte Übelkeit.

80 min p.i.: Müdigkeit, die so stark wird, daß Patient sofort einschlafen könnte.

90 min p.i.: Trockener Mund, heißer Kopf, Schwitzen; Übelkeit wird stärker, Brechreiz.

120 min p.i.: Müdigkeit, trockener Mund; Übelkeit nicht mehr vorhanden.

5. Versuchsperson:

10 min p.i.: Leichter Schwindel.

30 min p.i.: Feuchte Hände, trockener Mund.

60 min p.i.: Schwere in den Beinen.

110 min p.i.: Aufkommende Müdigkeit.

6. Versuchsperson:

15 min p.i.: Schwitzen, Schwere in den Beinen.

30 min p.i.: Heißer Kopf, Kopfschmerzen, Schwindel, "der schubweise auftritt".

50 min p.i.: Patient konnte wegen des starken Schwindels nicht mehr auf dem Laufband weitergehen, mußte sich hinsetzen.
Zittrige Hände, Schwäche in den Beinen.

60 min p.i.: Zittern am ganzen Körper; Allgemeinbefinden bessert sich beim Liegen und Hochlegen der Beine.

Die Kopfschmerzen, das Schwitzen und Hitzegefühl, die Müdigkeit und Schlappheit halten noch lange nach 120 min p.i. an.

7. Versuchsperson:

Vor Beginn der klinischen Prüfung von Pentazocin wurden bereits Kopfschmerzen, Magenschmerzen und ein geringgradiger Schwindel angegeben.

5 min p.i.: Verstärktes Schwitzen an den Händen.

10 min p.i.: Schwindelgefühl nimmt zu.

15 min p.i.: Schwindelgefühl verstärkt sich weiter, Zunahme der Kopfschmerzen.

30 min p.i.: Allgemeine Müdigkeit, zittrige Hände.

80 min p.i.: Müdigkeit und Schwindelgefühl lassen nach.

8. Versuchsperson:

10 min p.i.: Leichter Schwindel, Schwitzen an den Händen.

15 min p.i.: Schwäche in den Beinen, zittrige Hände, Hitzegefühl besonders am Hals.

30 min p.i.: Schwindelgefühl nimmt zu, Müdigkeit, Kopfsausen.

50 min p.i.: Hitzegefühl und Schwindel lassen nach, Müdigkeit wird stärker.

70 min p.i.: Allgemeinzustand bessert sich mit Ausnahme der Müdigkeit.

9. Versuchsperson:

5 min p.i.: Leichter Schwindel, starkes Schwitzen.

15 min p.i.: Schwäche in den Beinen, allg. Müdigkeit und leichte

Übelkeit, die zunächst zunimmt, 60 min p.i. jedoch fast abgeklungen ist.

60 min p.i.: Trockener Mund, großes Durstgefühl.

10. Versuchsperson:

10 min p.i.: Leichte Benommenheit.

15 min p.i.: Schwitzen, leichte Übelkeit.

30 min p.i.: Übelkeit wird stärker, Erbrechen.

50 min p.i.: Starke Müdigkeit.

120 min p.i.: Müdigkeit hält noch an.

Wie schon bei den Nebenwirkungen S. 31 ausgeführt, standen auch hier die sedierende Wirkung und die Transpiration im Vordergrund. Gegenüber den Versuchspersonen im Sitzen traten bei denen auf dem Laufband jedoch häufiger Schwindelgefühl, Übelkeit und Kopfschmerzen auf. Überhaupt schienen diese Nebenwirkungen im Vergleich zu den Versuchspersonen im Sitzen stärker und nachhaltiger zu sein.

| Nebenerscheinungen | Häufigkeit bei 10 Versuchspersonen |
|---|---|
| Schläfrigkeit (Benommenheit und Müdigkeit) | 9 |
| Transpiration bzw. Hitzegefühl | 9 |

| | |
|---|---|
| Schwindelgefühl | 8 |
| Übelkeit | 4 |
| Brechreiz bzw. Erbrechen | 3 |
| trockener Mund | 4 |
| Kopfschmerzen bzw. Kopfsausen | 3 |

4. Placeboergebnisse von Versuchspersonen im Gehen (Laufband)

a) Das Verhalten des Blutdrucks

Einen Überblick über die Versuchsergebnisse sollen Tab. 10 sowie Abb. 10a + b vermitteln.
Die Mittelwerte von systolischem und diastolischem Blutdruck zeigen nur in der Zeit vor und bis 10 Minuten nach Injektion von 1 ccm 0,9% physiologischer NaCl-Lösung größere Schwankungen. Ab 15 Minuten p.i. ergeben sich keine wesentlichen Blutdruckveränderungen mehr.
Entsprechende Aussagen ließen sich bei den Placeboergebnissen der 5 Versuchspersonen im Sitzen machen. Blutdruckschwankungen in der Zeit kurz nach Injektion können also nicht dem Pentazocin angelastet werden. Erst Blutdruckveränderungen ab etwa 10 Minuten p.i. sind als Pentazocinwirkung anzusehen.
Demnach dürfte der Anstieg sowohl des systolischen als auch des diastolischen Mittelwertes bei den Versuchspersonen, die sich auf dem Laufband bewegten,

Folge der Pentazocingabe sein (siehe dazu Abb. 4a und 4b). Denn es fehlt eine entsprechende Zunahme in diesen Placeboergebnissen.
Im einzelnen sei noch vermerkt:
Eine überaus starke Reaktion unmittelbar vor Injektion zeigte bezüglich des systolischen Blutdruckes Versuchsperson 1, was den Abfall des Mittelwertes im entsprechenden Bereich erklärt. Aufgrund der inkonstanten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte über den ganzen Untersuchungszeitraum hinweg fielen besonders die 2. und 5. Versuchsperson auf. Da sich vor allem die diastolischen Schwankungen gegenseitig fast aufheben, beeinflussen sie jedoch die Mittelwertskurve nur geringfügig.

b) Das Verhalten der Schlagfrequenz des Herzens

Die Untersuchungsergebnisse sind in Tab. 11 und Abb. 11 zusammengefaßt.
Der Vergleich der Mittelwerte zwischen den Placeboergebnissen der 5 Versuchspersonen im Gehen und im Sitzen ergibt weitgehende Übereinstimmung. Es kommt also gegenüber dem Ausgangswert zu einer Verringerung der Schlagfrequenz des Herzens.
Beim Vergleich dieser Placeboergebnisse mit den entsprechenden Pentazocinergebnissen (siehe Abb. 5 und Tab. 5) zeigt sich wie bereits erwähnt nach Pentazocingabe ebenfalls eine Frequenzabnahme, die allerdings etwas ausgeprägter scheint und besonders 10 bis 60 Minuten p.i. auftrat.

c) Das Verhalten der Atemfrequenz

Aus Tab. 12 und Abb. 12 geht hervor, daß sich die Atemfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 1 ccm 0,9% physiologischer NaCl-Lösung kaum veränderte.

d) Subjektive Nebenwirkungen

Von einer Versuchsperson wurde 30 Minuten p.i. ein unregelmäßig an- und abschwellendes Wärmegefühl während des Gehens angegeben, das jedoch mit zunehmender Versuchsdauer immer geringer wurde. (Eine weitere Versuchsperson klagte 30 Minuten p.i. über Müdigkeit in beiden Beinen, die sie jedoch fast immer dann habe, wenn sie ein paar Schritte ginge.)

5. Zusammenstellung der Mittelwerte in tabellarischer Übersicht

a) Mittelwerte der Versuchspersonen im Sitzen

In Tab. 13 sind die Mittelwerte von systolischem und diastolischem Blutdruck, der Puls- sowie der Atemfrequenz vor und nach Pentazocin- bzw. NaCl-Injektion zusammengefaßt.

b) Mittelwerte der Versuchspersonen im Gehen (Laufband)

Analog Tab. 13 zeigt Tab. 14 die entsprechenden Mittelwerte der Versuchspersonen im Gehen.

B) Wirkung von Pentazocin auf Herzminutenvolumen, Schlagvolumen und gesamten peripheren Widerstand bei laufender Kontrolle des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Es stellten sich leider nur 5 freiwillige Versuchspersonen zur Verfügung. Die geringe Anzahl läßt eine endgültige Wertung dieser Parameter in Bezug auf die Pentazocin-Injektion nicht zu. Dennoch scheint uns eine Beschreibung der Ergebnisse wichtig genug.
Anlaß zur Bestimmung des Herzminutenvolumens bzw. des Schlagvolumens vor und nach Verabreichung von 30 mg Pentazocin war die Verlangsamung der Schlagfrequenz des Herzens bei den jeweils 10 Versuchspersonen im Sitzen und Gehen nach Pentazocin.

1. Wirkung auf das Herzminutenvolumen

Das mittels der Indikatorverdünnungsmethode bestimmte Herzminutenvolumen bzw. der aus Herzminutenvolumen und Körperoberfläche errechnete Herzindex der einzelnen Versuchspersonen 10 Minuten vor, 15 und 30 Minuten nach 30 mg Pentazocin i.v. ist aus Abb. 13 ersichtlich.

Der gemittelte Ausgangswert der 1. Versuchsperson lag bei 5,3 l/min (Streuung $\pm$ 0,4 l/min). 15 Minuten nach intravenöser Injektion von 30 mg Pentazocin ergab sich ein Herzminutenvolumen von 7,6 l/min, 30 Minuten p.i. wiederum ein etwa dem Ausgangswert entsprechendes Herzminutenvolumen von 5,2 l/min.
Die 2. Versuchsperson zeigte vor i.v. Injektion ein gemitteltes Herzminutenvolumen von 6,3 l/min (Streubreite $\pm$ 0,2 l/min). 15 Minuten p.i. veränderte sich das Herzminutenvolumen nur unwesentlich (6,0 l/min), fiel jedoch 30 Minuten p.i. auf 5,3 l/min ab.

Versuchsperson 3 hatte als Ausgangswert ein gemitteltes Herzminutenvolumen von 5,9 l/min (Streubreite ± 0,2 l/min). Wie bei Versuchsperson 2 war 15 Minuten nach Injektion das Herzminutenvolumen mit 5,7 l/min fast unverändert, blieb jedoch im Gegensatz dazu ebenso 30 Minuten p.i. mit 5,8 l/min nahezu konstant.
Bei Versuchsperson 4 ergab sich vor Injektion ein Herzminutenvolumen von 8,9 l/min. (Die 1. Verdünnungskurve mit der vorgegebenen 1/3 Verstärkung war flächenmäßig zu klein und konnte daher nicht ausgewertet werden; der obige Wert resultiert allein aus der Kontrollbestimmung mit 2/3 Verstärkung.) 10 Minuten p.i. gab die Versuchsperson plötzlich auftretende starke Müdigkeit an. Aus diesem Grunde wurde die nachfolgende Herzminutenvolumenbestimmung nicht erst 15 Minuten p.i., sondern sofort durchgeführt. Die Auswurfleistung des Herzens betrug 9,6 l/min. Wie bei Versuchsperson 1 war es auch hier zu einer, wenn auch weitaus geringeren Zunahme des Herzminutenvolumens gegenüber dem Ausgangswert gekommen. Bei einer 20 Minuten p.i. eingeschobenen zusätzlichen Bestimmung lag das Herzminutenvolumen bei 8,5 l/min, also um 0,4 l/min unter dem Wert vor Injektion. 30 Minuten p.i. trat eine weitere Verminderung des Herzminutenvolumens auf 7,6 l/min ein.
Bei der 5. Versuchsperson steht wieder nur ein Ausgangswert zur Verfügung, da die erste geschriebene Verdünnungskurve wegen eines technischen Fehlers nicht zu verwenden war. 15 Minuten p.i. erfolgte ein Anstieg des Herzminutenvolumens von 8,4 l/min auf 9,0 l/min, 30 Minuten p.i. nahm es sogar auf 10,1 l/min zu.

Zusammenfassend ergibt sich also, daß es bei drei der fünf Versuchspersonen 10 bzw. 15 Minuten nach intravenöser Injektion von 30 mg Pentazocin zu einem Anstieg ihres Herzminutenvolumens kam. Die Differenzen zum Ausgangswert betrugen 0,6 l/min, 0,7 l/min und einmal sogar

2,3 l/min. Bei den anderen beiden Versuchspersonen kam es zu einer Abnahme des Herzminutenvolumens um 0,2 bzw. 0,3 l/min; das Herzminutenvolumen blieb also praktisch unverändert.
Die drei Versuchspersonen, bei denen 15 Minuten p.i. das Herzminutenvolumen zunahm, zeigten 30 Minuten p.i. folgendes Verhalten:
Das Herzminutenvolumen der Versuchsperson, das um 0,6 l/min zunahm, steigerte sich um weitere 1,1 l/min auf 10,1 l/min.
Die beiden übrigen Versuchspersonen mit zunächst ebenfalls um 0,7 bzw. 2,3 l/min gesteigertem Herzminutenvolumen reagierten jedoch nach 30 Minuten mit einer Abnahme. Bei der einen Versuchsperson nahm das Herzminutenvolumen um 1,1 l/min auf 8,5 l/min und schließlich sogar um weitere 0,9 l/min auf 7,6 l/min ab. Es lag damit also 1,3 l/min unter dem Ausgangswert. Die andere Versuchsperson erreichte nach 30 Minuten durch eine Verminderung ihres Herzminutenvolumens um 2,4 l/min innerhalb von 15 Minuten wieder den Ausgangswert. Ob diese vorübergehende Zunahme den Realitäten entspricht, ist in Frage zu stellen. Eine Kontrolluntersuchung bei dieser Versuchsperson war uns leider nicht möglich.

Der Mittelwert des Herzminutenvolumens lag vor Pentazocininjektion bei 7,0 l/min, 15 Minuten nach Injektion stieg das Herzminutenvolumen auf 7,6 l/min (Folge der einen Versuchsperson, deren Herzminutenvolumen um 2,3 l/min anstieg), nach 30 Minuten lag es wieder nahe dem Ausgangswert bei 6,8 l/min.

2. Wirkung auf das Schlagvolumen

Die Veränderungen des Schlagvolumens bzw. des Schlagvolumenindex nach i.v. Injektion von 30 mg Pentazocin sind aus Abb. 14 ersichtlich.

Bei Proband Nr. 1 ergab sich vor Injektion mit einer Herzfrequenz von 86 Schlägen/min ein mittleres Schlagvolumen von 62 ml $\pm$ 5. 15 Minuten p.i. errechnete sich bei fast gleicher Herzfrequenz von 84/min ein Schlagvolumen von 90 ml. Analog dem Herzminutenvolumen lag 30 Minuten p.i. das Schlagvolumen mit 69 ml nur unwesentlich über dem Ausgangswert.
Versuchsperson 2 hatte vor Injektion ein mittleres Schlagvolumen von 99 ml $\pm$ 3. Die Herzfrequenz lag bei jeweils 64. 15 Minuten p.i. trat trotz einer geringen Frequenzverlangsamung um 4 Schläge/min keine Veränderung des Schlagvolumens ein (Schlagvolumen 98 ml). Erst 30 Minuten p.i. verringerte es sich bei einer weiteren Frequenzverlangsamung (58 Schläge/min) auf 92 ml.
Die 3. Versuchsperson zeigte analog dem Herzminutenvolumen nach Pentazocininjektion keine Reaktion. Sowohl 15 als auch 30 Minuten p.i. entsprach das Schlagvolumen dem Ausgangswert von 98 ml $\pm$ 3.
Beim 4. Probanden betrug das Schlagvolumen vor Injektion bei einer Herzfrequenz von 72 123 ml. Nach der Injektion erfolgten Bestimmungen nach 10, 20 und 30 Minuten (siehe auch unter Herzminutenvolumen S. 52). 10 Minuten nach intravenöser Injektion von 30 mg Pentazocin stieg es auf 137 ml, wobei sich die Herzfrequenz nur gering auf 70 verringerte. Nach 20 Minuten war mit 121 ml der Ausgangswert wieder erreicht. Nach 30 Minuten nahm das Schlagvolumen auf 109 ml ab, ohne daß eine Änderung der Herzfrequenz zu verzeichnen war.

Demgegenüber wurde bei der 5. Versuchsperson das Auswurfvolumen des Herzens bis zu 30 Minuten nach Injektion gesteigert: Das vor Pentazocingabe errechnete Schlagvolumen betrug 97 ml bei einer Schlagfrequenz von 88. 15 Minuten p.i. erfolgte eine Steigerung auf 114 ml bei 80 Schlägen/min, nach 30 Minuten ein weiterer Anstieg auf 120 ml, obwohl auch die Frequenz auf 84 Schläge/min zunahm.

Zusammenfassend kann eine dem Herzminutenvolumen entsprechende Beurteilung gegeben werden:

Drei der fünf Versuchspersonen hatten 10 bzw. 15 Minuten nach intravenöser Injektion von 30 mg Pentazocin eine Steigerung ihres Schlagvolumens um jeweils 14, 17 und 28 ml gegenüber den entsprechenden Ausgangswerten. Bei den anderen beiden trat keine Veränderung ein.
Die drei Versuchspersonen, bei denen 15 Minuten p.i. das Schlagvolumen zunahm, zeigten 30 Minuten p.i. folgendes Verhalten:
Das Schlagvolumen der Versuchsperson, das zunächst um 17 ml zunahm, steigerte sich um weitere 6 ml auf 120 ml. Die beiden übrigen Versuchspersonen mit zunächst ebenfalls gesteigertem Schlagvolumen reagierten nach 30 Minuten mit einer Abnahme. Bei der einen Versuchsperson nahm das Schlagvolumen um 16 ml auf 121 ml und schließlich sogar um weitere 12 ml auf 109 ml ab. Es lag somit also 14 ml unter dem Ausgangswert. Die andere Versuchsperson erreichte nach 30 Minuten durch eine Verminderung ihres Schlagvolumens um 21 ml nahezu wieder den Ausgangswert.
Bei den beiden Versuchspersonen, die 15 Minuten nach Pentazocinapplikation keine Reaktion erkennen ließen, trat bei einer Versuchsperson auch nach 30 Minuten keine Veränderung des Schlagvolumens ein, während es bei der

anderen zu einer unwesentlichen Abnahme um 8 bzw. 7 ml kam.

Der Mittelwert des Schlagvolumens lag vor Pentazocininjektion bei 96 ml. 15 Minuten nach Injektion stieg das Auswurfvolumen des Herzens auf 106 ml, nach 30 Minuten lag es wieder nahe dem Ausgangswert bei 97 ml.

3. Wirkung auf den gesamten peripheren Widerstand

Die Ergebnisse können der Abb. 15 entnommen werden.

Bei der 1. Versuchsperson ergab sich 15 Minuten nach Pentazocininjektion trotz Einbeziehung der erheblichen Streubreite der Ausgangswerte (1510, 1760, Mittelwert 1940 dyn sec $cm^{-5}$) eine Verminderung des gesamtperipheren Widerstandes auf 1200 dyn sec $cm^{-5}$, obwohl der arterielle Mitteldruck von 108 mm Hg vor Injektion auf 113 mm Hg nach Injektion angestiegen war. Zur Verdeutlichung sei die von uns verwendete Formel zur Berechnung des gesamten peripheren Widerstandes angegeben:

$$W = \frac{pA_M}{HMV : 60} \cdot 1332 \text{ (dyn sec } cm^{-5})$$

30 Minuten p.i. errechnete sich bei einem Anstieg des arteriellen Mitteldruckes auf 118 mm Hg ein gegenüber dem Ausgangswert leicht erhöhter Widerstand von 1810 dyn sec $cm^{-5}$, d.h. im Vergleich zu dem Wert 15 Minuten p.i. nimmt der periphere Widerstand erheblich zu.
Ebenfalls verringerte sich bei der 5. Versuchsperson der periphere Widerstand 15 Minuten p.i. Während der Wert vor Injektion bei 1240 dyn sec $cm^{-5}$ lag (arterieller Mitteldruck 130 mm Hg), betrug er 15 Minuten p.i. 1030 dyn sec $cm^{-5}$. 30 Minuten p.i. nahm er weiter auf 900 dyn sec $cm^{-5}$ ab (arterieller Mitteldruck 118 mm Hg). Abfallen

des arteriellen Mitteldruckes und Ansteigen des Herzminutenvolumens sind gleichermaßen Ursachen für diese Verminderung des gesamten peripheren Widerstandes nach der Pentazocininjektion gegenüber dem Ausgangswert. Zieht man die Streubreite der Ausgangswerte in Betracht, so traten bis 15 Minuten nach Injektion beim 2., 3. und 4. Probanden keine wesentlichen Schwankungen auf. Die einzelnen Werte können der Abbildung 15 entnommen werden. Die arteriellen Mitteldrucke bewegten sich bei der 2. Versuchsperson zwischen 103 mm Hg vor und 93 mm Hg 15 Minuten nach Injektion, bei der 3. Person zwischen 95 und 98 mm Hg, bei der 4. Versuchsperson zwischen 108 und 113 mm Hg. Während bei der 3. Versuchsperson auch 30 Minuten p.i. keine Veränderung im gesamtperipheren Widerstand auftrat (arterieller Mitteldruck 100 mm Hg), war bei den beiden anderen eine Widerstandserhöhung festzustellen (Werte siehe Abb. 15; arterieller Mitteldruck von Versuchsperson 2 95 mm Hg, von Versuchsperson 4 112 mm Hg).

Zusammenfassung:

15 Minuten p.i. traten bei zwei der fünf Versuchspersonen Widerstandsverminderungen auf, die anderen drei zeigten unwesentliche Veränderungen. 30 Minuten p.i. wiesen gegenüber den Werten 15 Minuten p.i. drei Versuchspersonen Widerstandserhöhungen auf, eine Person eine Verminderung, während eine keine Reaktion erkennen ließ; gegenüber den Ausgangswerten ergaben sich 30 Minuten p.i. analoge Reaktionen.

## 4. Veränderungen des Blutdrucks und der Schlagfrequenz des Herzens

Vor, während und nach den Herzminutenvoluminabestimmungen wurden Blutdruck und Schlagfrequenz des Herzens überwacht.
Die Ergebnisse der Blutdruckmessungen sind in Tab. 15 und Abb. 16 zusammengefaßt.

Sowohl die Mittelwerte des systolischen als auch die des diastolischen Blutdrucks zeigten nach der intravenösen Injektion von 30 mg Pentazocin keine wesentlichen Veränderungen. Die Blutdruckschwankungen waren nie größer als 10% und zumeist von kurzer Dauer.
So stieg unmittelbar nach Injektion der systolische Mittelwert von 135 mm Hg auf 143 mm Hg, der diastolische von 90 mm Hg auf 97 mm Hg kurzzeitig an. Diese Mittelwertszunahme resultierte vorwiegend aus den Blutdruckerhöhungen der 4. und 5. Versuchsperson; die anderen 3 Probanden wiesen in diesem Bereich keine Schwankungen auf.
Ebenso kam es 35 Minuten nach Injektion zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Mittelwertes um etwa 10% gegenüber den Ausgangswerten, der bis etwa 45 Minuten p.i. anhielt. An diesem Blutdruckanstieg waren in fast gleichem Maße die Versuchspersonen 1 mit 4 beteiligt.

Tab. 16 und Abb. 17 zeigen die Meßergebnisse der Schlagfrequenz des Herzens.
Der Mittelwert fiel unmittelbar vor und nach Injektion von 76 Schlägen/min über 72 auf 69 Schläge/min 5 Minuten p.i. ab. Anschließend veränderte sich die Schlagfrequenz des Herzens kaum mehr. Die niedrigste Frequenz wurde 45 Minuten nach Injektion mit 67/min gemessen.

5. Der zeitliche Ablauf der Zirkulation, beurteilt mittels der Indikatorverdünnungskurven

Abschließend sollen noch tabellarisch die verschiedenen aus der Indikatorverdünnungskurve sich ergebenden Zeiten aufgezeigt werden, die einen Aufschluß über eventuelle Änderungen der Kreislaufverhältnisse vor und nach i.v. Injektion von 30 mg Pentazocin zulassen.

| | | Injektion | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Zeit (sec) | Vers.Pers. | HMV I | HMV II | HMV III | HMV IV |
| Erscheinungszeit | 1 | 10,8 | 14,6 | 13,8 | 13,8 |
| | 2 | 12,2 | 11,2 | 12,6 | 12,2 |
| | 3 | 11,2 | 11,6 | 11,6 | 11,6 |
| | 4 | -- | 10,4 | 12,4 | 12,4 |
| | 5 | -- | 6,0 | 8,0 | 7,6 |
| Gipfelzeit | 1 | 17,1 | 22,0 | 19,6 | 21,7 |
| | 2 | 18,0 | 18,8 | 19,8 | 20,2 |
| | 3 | 17,2 | 16,8 | 17,2 | 16,8 |
| | 4 | -- | 16,4 | 18,0 | 22,4 |
| | 5 | -- | 11,8 | 12,6 | 11,6 |
| Konzentrationszeit | 1 | 6,3 | 7,4 | 5,8 | 7,9 |
| | 2 | 5,8 | 7,6 | 7,2 | 8,0 |
| | 3 | 6,0 | 5,2 | 5,6 | 5,2 |
| | 4 | -- | 6,0 | 5,6 | 10,0 |
| | 5 | -- | 5,8 | 4,6 | 4,0 |
| Verdünnungszeit | 1 | 9,2 | 10,8 | 7,2 | 9,0 |
| | 2 | 8,0 | 11,2 | 11,0 | 12,0 |
| | 3 | 9,6 | 8,0 | 8,0 | 8,8 |
| | 4 | -- | 12,8 | 10,8 | 10,0 |
| | 5 | -- | 6,4 | 8,4 | 6,4 |

| | | Injektion | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Zeit (sec) | Vers.Pers. | HMV I | HMV II | HMV III | HMV IV |
| Minimum | 1 | 29,8 | 35,0 | 31,0 | 35,0 |
| | 2 | 31,6 | 37,0 | 34,0 | 36,2 |
| | 3 | 30,0 | 29,6 | 30,0 | 31,2 |
| | 4 | -- | -- | 30,0 | 32,5 |
| | 5 | -- | 21,4 | 22,4 | 21,2 |
| Maximum | 1 | 38,4 | 43,0 | 40,0 | 44,0 |
| | 2 | 31,6 | 37,0 | 34,0 | 36,2 |
| | 3 | 38,4 | 36,4 | 38,0 | 38,4 |
| | 4 | -- | -- | 35,2 | 40,8 |
| | 5 | -- | 28,0 | 29,6 | 27,2 |
| Halbwerts-zeit | 1 | 2,9 | 3,6 | 2,4 | 3,1 |
| | 2 | 3,3 | 5,0 | 4,7 | 5,6 |
| | 3 | 2,8 | 3,4 | 2,8 | 3,2 |
| | 4 | -- | 5,4 | 6,8 | 3,6 |
| | 5 | -- | 2,8 | 2,6 | 2,0 |
| Ende | 1 | 38,7 | 49,2 | 37,4 | 44,1 |
| | 2 | 40,6 | 50,7 | 52,3 | 58,3 |
| | 3 | 38,6 | 39,6 | 37,2 | 39,4 |
| | 4 | -- | 54,4 | 65,0 | 48,4 |
| | 5 | -- | 30,4 | 34,0 | 25,8 |

## IV. DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER VORLIEGENDEN LITERATUR

Diese Studie soll nicht den Benzomorphanabkömmling Pentazocin in seinem Indikationsbereich, also in Dauer und Stärke seiner analgetischen Wirkung prüfen. Damit haben sich zahlreiche andere Schriften, besonders aus dem anglo-amerikanischen Bereich befaßt, von denen ein repräsentativer Teil bereits in unserer Einführung Erwähnung fand. Auch nicht die Vorteile dieser Substanz gegenüber Morphin bzw. dessen Derivaten, den bisher am zuverlässigsten wirkenden starken Analgetika, sollen im Mittelpunkt der Diskussion stehen.
In dieser Arbeit wurden hauptsächlich andere Faktoren der klinischen Prüfung unterzogen. In drei Fragenkomplexen sollen nachfolgend die Ergebnisse zur Diskussion gebracht werden:

1. Beeinflußt Pentazocin den Kreislauf?
2. Bewirkt Pentazocin eine Atemdepression?
3. Wie häufig und welche subjektiven und objektiven Nebenwirkungen treten nach Verabreichung von Pentazocin auf?

Dabei wurde besonders im Hinblick auf die Anwendbarkeit dieses Medikamentes in der Ambulanz die unterschiedliche Reaktion von Versuchspersonen, die im Sitzen untersucht wurden und von Versuchspersonen, die sich in Bewegung befanden, berücksichtigt.

Die Wahl der Dosis von 30 mg erfolgte aufgrund folgender Überlegungen:
Mit 30 mg Pentazocin ist eine starke und auch ausreichende analgetische Wirkung zu erzielen; dies gilt insbesondere im Hinblick auf seine Anwendbarkeit bei ambulanten Patienten, wobei die Notwendigkeit einer höheren Dosierung zur Linderung von Schmerzen nur in den selteneren Fällen vorkommt.
Die mit dieser Dosierung auftretenden Nebenwirkungen wären

also auch repräsentativ für solche, die durch Therapie mit Pentazocin zu erwarten wären.
Zu dieser Studie wurden vorwiegend gesunde Versuchspersonen herangezogen. Hohe Dosierungen wären unzweckmäßig und unangebracht, bevor nicht entsprechende Erfahrungen über die Wirkung von Pentazocin bei dieser speziellen Anwendungsart gewonnen wurden.

1. Beeinflußt Pentazocin den Kreislauf?

Betrachtet man das Verhalten des Blutdrucks, so zeigen beide Gruppen der Versuchsreihe bei Einbeziehung der Placeboergebnisse sowohl in ihren systolischen als auch in ihren diastolischen Mittelwerten nach Pentazocininjektion keine gravierenden Veränderungen. Jedoch ist bei den sich auf dem Laufband bewegenden Versuchspersonen gegenüber den Versuchspersonen, die im Sitzen untersucht wurden, eine deutlichere Zunahme des systolischen und diastolischen Mittelwertes besonders 15 bis 30 Minuten p.i. zu verzeichnen. Es dürfte kein Zweifel bestehen, daß dieser geringfügige Blutdruckanstieg durch Pentazocin verursacht wird.

Bei Beurteilung der Einzelergebnisse zeigen vier der zehn sich auf dem Laufband bewegenden Versuchspersonen einen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 20 mm Hg oder mehr, zwei weitere eine Steigerung um weniger als 20 mm Hg. Eine deutliche Zunahme des diastolischen Druckes ergibt sich in einem Fall, eine geringgradige Erhöhung in weiteren fünf Fällen.
Nur jeweils einmal kommt es zu einem uncharakteristischen Abfall sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks.
Die restlichen Versuchspersonen lassen keine Reaktion erkennen.

Im Gegensatz dazu stehen die bei den Versuchspersonen im Sitzen gemessenen Einzelergebnisse.
Es kommt gleichermaßen zu einem unspezifischen Anstieg als auch Abfall des systolischen Blutdrucks. Der diastolische Wert ist zumeist geringgradig erhöht.

Es muß also gefolgert werden, daß besonders bei ambulanten Patienten, die sich in ständiger Bewegung befinden, ein Blutdruckanstieg nach Pentazocininjektion eintritt, der zwar bei Betrachtung des Gesamtversuchsergebnisses nicht von klinischer Bedeutung ist, in Einzelfällen aber doch beachtet werden muß.
Bei ruhenden Patienten sind keine charakteristischen Blutdruckschwankungen zu erwarten.

In der Literatur wurde Pentazocin meist postoperativ, also bei stationären Patienten, zur Beurteilung der analgetischen Wirkung angewandt, wobei als Nebenerscheinung Blutdruckveränderungen registriert wurden.
So berichtet Sadove[43] (1964), der die klinische Prüfung von Pentazocin bei postoperativen Patienten vornahm und dabei Blutdruckveränderungen von 20 mm Hg und mehr festhielt, daß eine größere Tendenz zur Zunahme des Blutdrucks als zur Abnahme nach Pentazocin bestünde, wobei beide Möglichkeiten dosisabhängig erschienen. Bei einer Dosis von 30 bzw. 40 mg zeigten 8% (9 von 119) bzw. 14% (6 von 43) der Patienten einen Abfall, 27% (32 von 119) bzw. 33% (14 von 43) jedoch einen Anstieg des Blutdrucks. Keinesfalls waren jedoch diese Blutdruckveränderungen exzessiv hoch, d.h. gefährlich. Die Frage, ob diese Effekte spezielle Wirkung des Medikamentes sind, könnte noch nicht definitiv beantwortet werden.

D.E. Jewitt et al.[44] (1970) untersuchte die Wirkung von Pentazocin bei 15 Patienten mit akutem Herzinfarkt. Er fand 15 Minuten nach intravenöser Gabe von 30 oder 60 mg

ein "signifikantes Ansteigen" des mittleren Pulmonalarteriendruckes. In den Fällen, wo 60 mg Pentazocin verabreicht wurde, war der durchschnittliche Aortendruck während der Gesamtversuchsdauer bis zu 30 Minuten nach Medikation signifikant erhöht, während der durchschnittliche Druck bei 30 mg nur etwa 5 Minuten signifikant stieg. Ein initialer Druckabfall wurde nicht beobachtet.

Ebenfalls Untersuchungen an Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myocardinfarkt führten M.E. Scott und R. Orr[45] (1969) durch. Dabei fand sich nach Pentazocingabe oft ein Anstieg des systolischen Blutdrucks, besonders wenn dieser vor Verabreichung des Medikamentes niedrig war. Sie teilten ihre Patienten im Hinblick darauf, ob der Blutdruck 120 mm Hg oder mehr betrug oder niedriger als 120 mm Hg war, in zwei Gruppen ein. Die Veränderungen des systolischen Blutdrucks wurden 10 und 30 Minuten nach Injektion von 30 mg Pentazocin gemessen. 10 Minuten nach Injektion zeigten acht der neun Patienten, 30 Minuten nach Injektion alle neun Patienten, die einen niedrigeren Blutdruck als 120 mm Hg aufwiesen, einen Blutdruckanstieg. Bei den 17 Patienten, deren Blutdruck 120 mm Hg oder höher war, wurde nach 10 Minuten nur bei einem ein Abfall, bei acht ein Anstieg des systolischen Blutdrucks beobachtet; nach 30 Minuten lagen bei vier Patienten niedrigere, bei fünf Patienten höhere Werte vor. Diese Veränderungen galten nur für Blutdruckschwankungen, die 10 mm Hg oder mehr betrugen; Veränderungen von weniger als 10 mm Hg wurden nicht berücksichtigt.

Daß in verstärktem Maße gerade bei Patienten mit niedrigem systolischen Blutdruck ein Anstieg nach Pentazocininjektion zustande kommt, konnten wir in unserer Versuchsreihe mit den wenigen dafür in Frage kommenden Versuchspersonen nicht bestätigen.

Keats und Telford[15] (1964) verglichen die Wirkung von Win 20,228 (Pentazocin) mit Morphin bei extrem hoher Dosierung. Es kam zu einer starken Hypertension und Tachycardie bei allen Versuchspersonen. Zur Veranschaulichung seien hier die erzielten Ergebnisse aufgeführt:

1. Person (Dosis 3,0 mg/kg - Totaldosis 240 mg) Kontrollwert 110/80 mm Hg, nach Injektion 200/110 mm Hg

2. Person (Dosis 4,9 mg/kg - Totaldosis 380 mg) Kontrollwert 110/64 mm Hg, nach Injektion 180/100 mm Hg

3. Person (Dosis 6,0 mg/kg - Totaldosis 340 mg) Kontrollwert 117/75 mm Hg, nach Injektion 160/95 mm Hg

In einer weiteren Veröffentlichung bestätigten Keats und Telford[14] (1964), daß im Gegensatz zu Morphin Win 20,228 (Pentazocin) Tachycardie und Hypertension erzeugt, wenn eine Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht überschritten wird.

Während Ahlgren und Stephen[46] (1966) bei Versuchen mit 12 Hunden sowohl nach Medikation von Morphin als auch von Pentazocin einen 25 bzw. 18%igen Abfall des systolischen Blutdrucks fanden, der jedoch nur vorübergehend auftrat und in weniger als einer Minute den Ausgangswert wieder erreichte, ergab die klinische Untersuchung von 8 Patienten bei 4 Patienten ein signifikantes Ansteigen des Blutdrucks nach Pentazocinapplikation ($>$19 mm Hg). (Durchschnittsdosis von Pentazocin 55 mg/Person.)
In einer weiteren klinischen Prüfung (28 Patienten) stieg nach durchschnittlich 178 mg Pentazocin der systolische Blutdruck signifikant an, während 8 Patienten keine Veränderung zeigten. Eine Hypotension wurde nicht gefunden.

Tammisto und Mitarbeiter[47] (1969) untersuchten die Kreislaufwirkung von Pentazocin (3 mg/kg KG), Fentanyl (0,005 mg/kg KG) und Pethidin (5 mg/kg KG) bei gesunden und anästhesierten Versuchspersonen im Doppelblindversuch. Dabei

stieg unter Pentazocin der systolische Blutdruck um 30%, unter Pethidin um 15%, wobei hier jedoch eine gewisse Schwankungsbreite zu verzeichnen war. Ebenso kam es bei beiden Substanzen zu einer Erhöhung des diastolischen Druckes, die jedoch gewöhnlich weniger als 10% betrug. Unter Fentanyl wurde weder der systolische noch der diastolische Blutdruck beeinflußt. Bei den anästhesierten Versuchspersonen bewirkten alle Substanzen einen Blutdruckabfall. Demnach zeigen Pentazocin, Pethidin und Fentanyl bei gesunden und anästhesierten Probanden unterschiedliche hämodynamische Effekte.

Von einem Abfall des systolischen Blutdrucks nach Pentazocin, der im Vergleich zu Morphin jedoch wesentlich geringer war, berichteten Norris und Telfer[48] (1968). Sie untersuchten die präoperative Anwendung von 20 mg Pentazocin an 100 gesunden gynäkologischen Patientinnen im Vergleich mit 10 mg Morphin.

Demgegenüber ergaben die Studien von O'Connell et al.[49] (1968), Mark M. Marks[50] (1967) sowie Helrich und Gold[51] (1964) keinen Blutdruckabfall nach Pentazocininjektion. O'Connell stellte diesem Ergebnis die Wirkung von Pethidin gegenüber, wobei hier eine Hypotension gefunden wurde. Zeppa et al.[52] (1961) wies nach, daß diese Hypotension von einer Histaminfreisetzung begleitet ist. O'Connell erklärte, die Ergebnisse der Tierversuche und die klinischen Studien von Ahlgren und Stephen[46] (1966) hätten gezeigt, daß es bei Pentazocin zu keiner Histaminfreisetzung und demnach zu keinem Blutdruckabfall kommt.

Ebenso fanden es J. Raymond Hinshaw et al.[53] (1966) bemerkenswert, daß der bei postoperativer Verabreichung von Narkotika manchmal auftretende signifikante Blutdruckabfall nach Pentazocingabe ausblieb.

Gleich häufig Blutdruckanstieg und -abfall erzielte Baldamus[21] (1968). Er verabreichte Pentazocin 81 Patienten parenteral in einer Dosis von 30, 40, 45 und 60 mg. Bei 27 Patienten wurden Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz vor Medikation, 10 bis 20 Minuten, 30 bis 40 Minuten, 60, 120 und 180 Minuten nach Medikation von Pentazocin gemessen. Es kam bei 5 Patienten zu einem Anstieg, bei 4 zu einem Abfall des systolischen Blutdrucks nach Pentazocin. Bei 3 der 5 Patienten, deren Blutdruck anstieg, betrug die Dosis 40 mg, bei den anderen beiden je 60 und 80 mg; von den Patienten, deren Blutdruck abfiel, erhielten jeweils 2 40 und 60 mg. Aufgrund der geringen Zahl ließ sich jedoch keine signifikante Abhängigkeit von der Dosierung feststellen.

Keine signifikanten Veränderungen des Blutdrucks ergaben sich aus der Studie von Gaines[54] (1967). Er verabreichte Pentazocin hauptsächlich i.m. bei 585 Patienten postoperativ, darunter 51 Kindern, sowie zur Prämedikation zusammen mit Hydroxyzin und Atropinsulfat bei 78 Patienten. Wo Anstieg oder Abfall des Blutdrucks auftrat, betrugen die Veränderungen niemals mehr als 10% und konnten nicht in Zusammenhang mit der verabreichten Dosis gebracht werden (15, 30 und 60 mg).

Ähnliche Beobachtungen machten McSwan und Mitarbeiter[55] (1966) bei Kindern in der Thorax- bzw. Herzchirurgie. In einem Doppelblindversuch verglichen sie Pentazocin mit Papaveretum. Beide Medikamente führten zu entsprechender Analgesie und zeigten nie bedeutende Blutdruckschwankungen.

Die hinsichtlich der Herzfrequenz erzielten Meßergebnisse bedürfen einer speziellen Diskussion.

Ahlgren und Stephen[46] (1966), H.R. Gaines[54] (1967) und

N. McSwan[55] (1966) berichteten nur von geringen Schwankungen der Herzfrequenz nach Pentazocinapplikation; auch Arrhythmien traten nicht auf.

Baldamus[21] (1968) stellte ebenfalls fest, daß die Pulsfrequenz nahezu unverändert blieb. Bei 15 Patienten, die eine parenterale Dosis von 30 mg Pentazocin appliziert bekamen, wurde keine signifikante Pulsbeschleunigung bzw. -verlangsamung festgestellt. Bei 53 Patienten, die 40 mg erhielten, kam es in einem Fall zu einem Frequenzanstieg, in 2 Fällen zu einem Frequenzabfall.

D.E. Jewitt[44] (1970) berichtete in seiner Studie (Erhöhter Pulmonalarteriendruck nach Pentazocin bei Myocardinfarkt) über unterschiedliche Veränderungen in der Herzfrequenz. Die Durchschnittswerte waren 10 Minuten nach 30 und 60 mg Pentazocin erhöht; die Unterschiede zum durchschnittlichen Kontrollwert waren jedoch nicht signifikant.

M.E. Scott und R. Orr[45] (1969), die ebenfalls Patienten (118) mit Verdacht auf akuten Myocardinfarkt untersuchten und dabei die Wirkung von 30 mg Pentazocin mit 5 mg Diamorphin, 10 mg Methadon und 10 mg Morphin verglichen, kamen in Bezug auf die Herzfrequenz zu folgenden Ergebnissen: 10 Minuten nach Injektion stieg die Frequenz bei 10% der Patienten um 10 Schläge/min oder mehr, bei 83% lag die Frequenzzunahme bei weniger als 10 Schlägen/min, während eine Verringerung von 10 oder mehr Schlägen/min nur in 7% der Fälle auftrat; nach 30 Minuten ergaben sich 16, 68 bzw. 16%. Zu einer signifikanten Bradykardie kam es bei keinem Patienten.

Wie schon früher erwähnt, stellten Keats und Telford[14] (1964) fest, daß Win 20,228 (Pentazocin) bei allen Versuchspersonen nach Überschreitung einer Gesamtdosis von annähernd 2 mg/kg KG Hypertension und Tachykardie auslöst.

Im Gegensatz dazu erzeugte Morphin in einer Dosis von 1 mg/kg KG keine bemerkenswerten Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Potter und Payne[56] (1969) führten Untersuchungen mit 30 mg Pentazocin, intravenös verabreicht, bei anästhesierten und nicht anästhesierten Patienten durch. Die Herzfrequenz wurde bei nicht anästhesierten Patienten nicht beeinflußt, während es unter Anästhesie zu einer deutlichen Bradykardie kam.

Einen nicht signifikanten Abfall der Herzfrequenz nach 20 mg Pentazocin beschrieben auch Norris und Telfer[48] (1968).

Wie durch diese Literatur bewiesen wird, ist eine wesentliche Veränderung in der Herzfrequenz durch Pentazocin nur bei exzessiv hohen Dosen zu erwarten. Außerdem konnte häufiger eine Frequenzzunahme als eine -abnahme festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu zeigen die eigenen Versuchsergebnisse eine Verringerung der Herzfrequenz während des Beobachtungszeitraumes: Sowohl die Mittelwerte der Versuchspersonen, die im Sitzen untersucht wurden als auch die Mittelwerte der sich auf einem Laufband bewegenden Versuchspersonen nahmen jeweils nach 30 mg Pentazocin ab. Sind auch die nach Injektion gemessenen Mittelwerte gegenüber den Ausgangswerten nicht bedeutend vermindert, so kommt es doch in Einzelfällen zu beträchtlichen Frequenzschwankungen. Daß dieses Verhalten der Schlagfrequenz des Herzens nicht ausschließlich der Pentazocinwirkung zugeschrieben werden darf, kann durch folgende Überlegungen erhärtet werden:

1. Es treten Frequenzschwankungen auch im Zeitraum vor und bis 5 Minuten nach Pentazocinin-

jektion auf, also zu einem Zeitpunkt, in dem das Medikament entweder noch nicht verabreicht war oder noch nicht zur Wirkung kam. Diese Veränderungen sind demnach psychischer Natur. Das wird umso verständlicher, wenn man bedenkt, daß es sich bei den Versuchspersonen um schmerzfreie, gesunde Probanden handelte, für die eine derartige Untersuchung ohne Zweifel eine psychische Belastung darstellte.

2. Auch die jeweiligen Placeboergebnisse zeigen einen -wenn auch geringeren- Abfall der Herzfrequenz im Verlauf der Untersuchung. Auch dieses Untersuchungsergebnis beweist, daß die Versuchspersonen zu Versuchsbeginn einer gewissen Stress-Situation ausgesetzt waren, die dann allmählich im Laufe der relativ langen und eintönigen Untersuchungszeit abgebaut wurde.

Dennoch ergibt sich trotz Einbeziehung der oben genannten Faktoren nach Pentazocininjektion eine, wenn auch unbedeutendere, Verringerung der Herzfrequenz; sie wurde auch bei den Messungen erzielt, die im Zusammenhang mit den Herzminutenvoluminabestimmungen durchgeführt wurden. Da fast alle Versuchspersonen eine stark sedierende Wirkung nach Pentazocin zeigten, die meist 10 bis 15 Minuten p.i. einsetzte und häufig die Untersuchungszeit überdauerte, ist auch über diesen Wirkungsmechanismus indirekt die Beeinflussung der Herzfrequenz möglich.

Die Bestimmungen von Herzminutenvolumen, Schlagvolumen und des gesamten peripheren Widerstandes sind nur mit Einschränkung beurteilbar. Denn die relativ geringere Anzahl von 5 Versuchspersonen läßt hinsichtlich der eventuellen

Wirkung von Pentazocin keine endgültige Aussage zu, da sich bereits ein stärkeres Abweichen bei nur einer Versuchsperson zwangsläufig gravierend auf den Mittelwert auswirkt. Erst eine zusammenfassende Auswertung ähnlicher Untersuchungen kann zu einer definitiven Antwort führen.

Nach unseren Meßergebnissen nahmen bei drei der fünf Versuchspersonen das Herzminutenvolumen und das Schlagvolumen 10 bzw. 15 Minuten nach langsamer intravenöser Injektion von 30 mg Pentazocin zu. Demnach stieg auch der Mittelwert entsprechend an. Die anderen beiden Personen zeigten keine Veränderung. 30 Minuten p.i. haben sowohl das mittlere Schlagvolumen als auch das Herzminutenvolumen in etwa wieder den Ausgangswert erreicht, obwohl die 15 und 30 Minuten p.i. gemessene Schlagfrequenz des Herzens annähernd gleich blieb. Frequenzveränderungen scheinen deshalb keinen reflektorischen Einfluß auf die Auswurfleistung des Herzens zu haben.
Der gesamte periphere Widerstand war 15 Minuten nach Pentazocininjektion unwesentlich vermindert, nach 30 Minuten stellte sich eine Erhöhung des Widerstandes ein.

Zum Teil ähnliche Ergebnisse erzielten D.E. Jewitt und Mitarbeiter[44] (1970). Sie untersuchten 13 Männer und 2 Frauen mit akutem Myocardinfarkt. 9 Patienten erhielten während zwei Minuten 60 mg Pentazocin in eine periphere Vene injiziert. Die übrigen 6 Patienten erhielten eine 30 mg hohe Dosis, die über 5 Minuten intravenös verabreicht wurde.
Das Herzminutenvolumen lag zwischen 4 und 6,6 l/min nach 30 mg Pentazocin und zwischen 3,1 und 7,1 l/min nach 60 mg Pentazocin. 5 Minuten nach 60 mg Pentazocin fiel das durchschnittliche Herzminutenvolumen von 4,9 l/min auf 4,4 l/min,

wobei dieser Unterschied signifikant war ($P < 0.01$). Danach unterschieden sich die durchschnittlichen Werte dieser Gruppe nicht mehr signifikant von den Ausgangswerten, obwohl sie 20 und 30 Minuten nach der Medikation erhöht waren. Das durchschnittliche Herzminutenvolumen änderte sich nach 30 mg Pentazocin nicht signifikant, wobei die Zunahme gegenüber dem Ausgangswert nach 5 Minuten 0,17 l/min, nach 10 Minuten 0,09 l/min betrug.
Das mittlere Schlagvolumen der Gruppe, die 60 mg Pentazocin appliziert bekam, verringerte sich signifikant 5 Minuten nach Verabreichung des Medikamentes, kehrte aber danach zum Ausgangswert zurück. Die übrigen Mittelwertsveränderungen waren weder bei einer Dosis von 30 noch von 60 mg signifikant.
Der durchschnittliche periphere Widerstand änderte sich nach 30 mg Pentazocin ebenfalls nicht signifikant, war jedoch nach einer Dosis von 60 mg 5, 10 und 20 Minuten p.i. signifikant erhöht.

W.D. Munro und Mitarbeiter[57] (1969) untersuchten die Wirkung von Pethidin, Phenoperidin und Pentazocin auf das cardiovaskuläre System bei Patienten mit Mitralstenose. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß Pentazocin im Vergleich zu Pethidin weniger Einfluß auf das Herzminutenvolumen bei Patienten mit Hypovolämie und reduziertem Herzminutenvolumen hat, während die Ergebnisse mit Phenoperidin unterschiedlich waren.

Scott und Adgey[58] (1969) berichteten, daß die langsame intravenöse Injektion von 30 mg Pentazocin bei Patienten mit akutem Myocardinfarkt zu einem geringen, aber signifikanten Anstieg des Blutdrucks, der Herzleistung sowie des zentralvenösen Druckes führte. Der periphere Widerstand stieg unmittelbar nach Injektion geringfügig an und fiel dann unter den Ausgangswert.

2. Bewirkt Pentazocin eine Atemdepression?

Definitiv können wir zu dieser Frage nicht Stellung nehmen, da nur die Atemfrequenz, nicht aber das Atemzugvolumen und damit das Atemminutenvolumen gemessen wurde. Unsere Ergebnisse liefern also in dieser Hinsicht nur grobe Anhaltspunkte; entsprechende Literaturhinweise müssen als Ergänzung dienen.

In Bezug auf die Atemfrequenz zeigen weder die Mittelwerte der Versuchspersonen, die im Sitzen untersucht wurden noch die Mittelwerte der sich auf einem Laufband bewegenden Versuchspersonen wesentliche Veränderungen. Im einzelnen reagierte lediglich eine Person aus der 2. Gruppe 60 Minuten nach Injektion von 30 mg Pentazocin mit einer Frequenzzunahme von 20 auf 36/min, die jedoch im Zusammenhang mit der auftretenden Übelkeit stand und nicht als unmittelbare Pentazocinwirkung angesehen werden darf. Keiner der untersuchten Versuchspersonen wurde jedoch zyanotisch oder wies andere Symptome oder Zeichen auf, die eine Atemdepression vermuten ließen.

Auch Gaines[54] (1967), McSwan et al.[55] (1966), Baldamus[21] (1968) und Marks[50] (1967) stellten keine signifikanten Veränderungen in Bezug auf die Atemfrequenz fest.

Demgegenüber beschrieben Ahlgren und Stephen[46] (1966) in ihren Tierversuchen eine auffallende Verringerung der Atemfrequenz 5 Minuten nach Medikation von Pentazocin. Das Atemzugvolumen stieg jedoch dabei an.
In den klinischen Untersuchungen fiel bei einer Gruppe von 8 Patienten, die Pentazocin in einer durchschnittlichen Dosis von 55 mg erhielten, bei 2 Patienten die Atemfrequenz um 5/min ab, blieb bei 5 Patienten unverändert

und stieg bei einem Patienten um 5/min.
Bei einer Gruppe von 20 Patienten (Durchschnittsdosis 178 mg) nahm die Atemfrequenz durchschnittlich um 5,5/min ab. Die größte Reduktion in der Frequenz betrug 12/min. Keine Veränderung zeigten 5 Patienten. Das Atemzugvolumen verminderte sich nicht unter 200 ml.
Die respiratorischen Effekte schienen also vergleichbar mit denen konventioneller Analgetika.

Von ähnlichen Ergebnissen berichteten Sadove et al.[43] (1964). Sie gaben Pentazocin in einer Dosierung von 20, 30 und 40 mg bei 17, 121 und 45 Patienten. Bei allen Dosierungen verringerte sich die Atemfrequenz hauptsächlich zwischen der 40. und 60. Minute p.i. Nach 2 Stunden waren in etwa wieder die Ausgangswerte erreicht. Die Atemfrequenzverringerung wurde meist durch eine Zunahme des Atemzugvolumen ausgeglichen. Die Effekte auf die Atmung waren jedoch stets leichter Natur.

Daß in Bezug auf die Atemfrequenz keine signifikanten Unterschiede zwischen 5 mg Diamorphin, 10 mg Morphin, 10 mg Methadon und 30 mg Pentazocin bestehen, berichteten Scott und Orr[45] (1969). Bei allen Versuchspersonen verminderte sich die mittlere Atemfrequenz um 2 - 4/min 10 bis 30 Minuten nach Injektion. Bei 7 Patienten fiel die Atemfrequenz um 9/min 60 Minuten nach Injektion (3 hatten Diamorphin, 3 Morphin und einer Pentazocin erhalten).

Ebenso untersuchten Keats und Telford[15] (1964) die Wirkung von Pentazocin (20 mg/70 kg) und Morphin (10 mg/70 kg) an 8 Männern. Beide Medikamente wirkten 1 Stunde nach der i.m. Injektion gleichermaßen gegen die Reaktion auf inhaliertes $CO_2$. 3 Stunden nach der Injektion begann die Wirkung von Pentazocin zu schwinden, während die von Morphin bestehen blieb. Die atemdepressorische Wirkung von Morphin

und Pentazocin scheinen sich also zu entsprechen, nur hält sie bei Morphin länger an.

In einer weiteren Untersuchung bestimmten Telford und Keats[59] (1965) die alveoläre Ventilation in Abhängigkeit von der alveolären $CO_2$-Spannung nach Pentazocin an 4 gesunden männlichen und 2 gesunden weiblichen Versuchspersonen. Das Alter lag zwischen 18 und 22 Jahren, das Gewicht zwischen 51 und 91 kg. Die Pentazocindosis betrug bei jeder Versuchsperson 40 mg/70 kg. 30 bis 60 Minuten nach Pentazocininjektion wurden bei 3 der Versuchspersonen 30 mg Methylphenidat i.v. verabreicht, während die 3 Kontrollpersonen Natriumchlorid-Injektionen erhielten. Die nach Pentazocininjektion eingetretene Atemdepression konnte durch dieses unspezifische Psychoanaleptikum 75 Minuten p.i. meist vollständig beseitigt werden.

Dyrberg et al.[60] (1967) verglichen bei 10 gesunden Versuchspersonen während Inhalation eines $CO_2$-Luftgemisches die Wirkung von Pentazocin mit der von Pethidin. Beide Mittel führten zur Reduzierung der Atemfrequenz; das Ausmaß war bei jedem Patienten unterschiedlich. In Bezug auf das Einsetzen der Atemdepression oder die Dauer der Wirkung zeigten beide Medikamente keinen Unterschied. Man schloß aus dieser Untersuchung, daß Pentazocin zur Atemdepression führen kann und daß das Verhältnis bei einem Vergleich mit Pethidin auf Gewichtsbasis 1:3 liegt.

Nach Tammisto et al.[61] (1967) führten sowohl Pentazocin, Pethidin als auch Fentanyl zu Atemfrequenzveränderungen von ähnlichem Ausmaß.

Die Wirkung von Pentazocin auf $pCO_2$, $pO_2$ und den Säure-Basen-Haushalt bei Patienten der Neurochirurgie wurde von Wrbitzky und M.[62] (1967) untersucht. Die Autoren stellten

ebenfalls eine gewisse atemdepressorische Wirkung fest; da jedoch mit Verringerung der Atemfrequenz das Atemzugvolumen zunahm, kam es nie zu einer arteriellen Hypoxie. Wegen der erhöhten $CO_2$-Blutwerte ist jedoch Vorsicht geboten bei Patienten mit gesteigertem Hirndruck und Hirnödem.

Messungen von Atemminutenvolumen, Atemfrequenz, Sauerstoffverbrauch und Blutgase führten Davie et al.[63] (1970) durch. Sie verglichen die Wirkung von Pentazocin und Pethidin bei Patienten während Halothan-Sauerstoff-Narkosen. 6 Patienten erhielten dabei eine i.v. Injektion von Pentazocin in 2 Dosen von je 30 mg im Abstand von 10 Minuten. Die Vergleichsgruppe bildeten 6 andere Patienten, die je 2 mal 30 mg Pethidin zu denselben Bedingungen erhielten. Bei Pethidin kam es nach jeder der beiden Injektionen zu einem deutlichen Abfall des Atemminutenvolumens. Pentazocin bewirkte nach der ersten Injektion eine etwas stärkere Atemdepression als Pethidin, nach der zweiten Injektion war der Abfall des Minutenvolumens jedoch wesentlich geringer als nach der ersten Injektion.

Wie aus diesen Veröffentlichungen zu ersehen ist, differieren die Meinungen über die atemdepressorische Wirkung von Pentazocin noch weitgehend. Sicher scheint jedoch zu sein, daß dieses Medikament keine größere Atemdepression erzeugt als z.B. Morphin und Pethidin. Außerdem zeigt sich die atemdepressorische Wirkung dosisabhängig.

3. Wie häufig und welche subjektiven und objektiven Nebenwirkungen treten nach Verabreichung von Pentazocin auf?

Mit 30 mg Pentazocin i.m. ließ sich eine deutliche Sedierung erzielen. Angaben in dieser Richtung machten 18 der 20 untersuchten Versuchspersonen. Trotzdem blieben die Probanden ansprechbar und konnten klare Antworten formulieren. Es fehlten nalorphin-ähnliche psychomimetische Effekte wie Verwirrtheit, Halluzinationen, Ruhelosigkeit und andere psychische Erscheinungsbilder.
Die Sedierung wurde von den Versuchspersonen als störend empfunden, da sie sich unfähig fühlten, irgend eine Arbeit zu verrichten oder Auto zu fahren. Mit einer Verordnung von Pentazocin bei ambulanten Patienten sollte man daher zurückhaltend sein.

Unsere Erfahrung wird durch zahlreiche Literaturbeiträge bestätigt. Nur über einige, die weiterführende Aspekte liefern, soll hier berichtet werden.

Sadove et al.[43] (1964) konnten zeigen, daß der Grad der Sedierung nicht von der Dosis abhängt, da keine deutlichen Unterschiede zwischen 20, 30 und 40 mg Pentazocin festzustellen waren. Von 183 untersuchten Patienten zeigten nur zwei eine verwaschene Sprache, während vier Zeichen von Euphorie zeigten.

Scott M.E. und Orr, R.[45] (1969) berichteten, daß sich zwischen den vier Medikamenten Diamorphin, Methadon, Morphin und Pentazocin in Bezug auf den Grad der Angst oder Vigilität während der Versuchszeit kein signifikanter Unterschied zeigte. Alle vier dämpften die Angstge-

fühle zufriedenstellend. Die meisten Patienten wurden schläfrig; die wach bleibenden wurden ruhig.

Keinen Unterschied im Grad der Sedierung zwischen Morphin und Pentazocin konnten Norris und Telfer[48] (1968) finden.

Pentazocin (30 mg) und Pethidin (50 mg) bewirkten nach Tammisto et al.[61] (1967) bei Patienten während der postoperativen Periode mehr Schläfrigkeit als Fentanyl (0,05 mg), obwohl die schmerzfreie Periode mit Fentanyl kürzer war.

O'Connell et al.[49] (1968) sind jedoch der Ansicht, daß die Patienten nach Pentazocin-Injektion im allgemeinen weniger sediert waren als nach Pethidin, obwohl die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren. Ihrer Meinung nach sei eine erhebliche Sedierung nicht unbedingt wünschenswert bei postoperativen Patienten, da diese möglicherweise zur Unterdrückung des Hustenreflexes führen könne. Darüber hinaus dürfe die Sedierung nicht generell als Ausdruck einer entsprechenden Schmerzbefreiung angesehen werden. Der Idealzustand für einen postoperativen Patienten wäre, sich wach und klar, aber frei von Schmerzen zu fühlen. Diesem Zustand kamen die Patienten in der Pentazocingruppe näher als die der Pethidingruppe.

Über nur geringe sedative Wirkung von Pentazocin berichteten Grasser[64] (1968), Hinshaw et al.[53] (1966) und Frutschnigg[65] (1969).

Weitere subjektiv geäußerte Nebenwirkungen waren Schwindel, Kopfschmerzen und Transpiration; über Übelkeit und Brechreiz bzw. Erbrechen klagten die Versuchspersonen weniger häufig.

Starkes Schwitzen nach Pentazocininjektion beschrieben

auch Jewitt et al.[44] (1970): 7 der 15 Patienten mit akutem Myocardinfarkt zeigten diese Nebenwirkung.

Nicht ausschließlich auf Pentazocin führte Baldamus[21] (1968) die verstärkte Transpiration zurück, da es sich bei den untersuchten Patienten z.T. um kachektische bzw. um herz- und kreislaufgeschädigte Personen sowie um Patienten handelte, die mit schnellen Elektronen des Betatron bestrahlt wurden.

Ähnlich den starken Analgetika zeigte Pentazocin auch Übelkeit und Brechreiz bzw. Erbrechen. Diese Nebenwirkungen traten jedoch meist nur kurzzeitig auf und waren bei den sich auf einem Laufband bewegenden Versuchspersonen in verstärktem Maße vorhanden. Wie Pentazocin in Bezug auf diese Nebenwirkungen im Vergleich mit anderen starken Analgetika zu beurteilen ist, sollen folgende Literaturhinweise verdeutlichen.

Keats und Telford[15] (1964) berichteten, daß die subjektiven Nebenwirkungen von Pentazocin mit Schwindel, Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche, Schläfrigkeit, Übelkeit und Erbrechen vergleichbar waren mit denen von Morphin; diese Nebenwirkungen waren jedoch dosisabhängig. Im Vergleich mit 10 mg/70 kg Morphin erzeugte Pentazocin bei einer Dosis von 20 mg/70 kg signifikant weniger Übelkeit und bei einer Dosis von 40 mg/70 kg mehr Schwindel. Vergleicht man die 20 mg Dosis mit der 40 mg Dosis Pentazocin, so ergaben sich nach der stärkeren Dosis signifikant größere Effekte in Bezug auf Schläfrigkeit, Schwindel und Übelkeit.

Scott und Orr[45] (1969) kamen beim Vergleich von Pentazocin mit Diamorphin, Methadon und Morphin zu der Schlußfolgerung, daß keine signifikanten Unterschiede in der

Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen bestehen. Auch hinsichtlich anderer Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit und Wärmegefühl, die bei ca. einem Drittel der Patienten auftraten, erbrachten die vier Drogen in Bezug auf die Häufigkeit dieser Erscheinungen keinen signifikanten Unterschied.

Nach Norris und Telfer[48] (1968) wiederum trat postoperativ bei Patienten nach Pentazocin Übelkeit und/oder Erbrechen signifikant weniger häufig auf als nach Morphin.

Tammisto et al.[61] (1967) berichteten, daß Übelkeit nach Pentazocininjektion etwas häufiger auftrat als nach Pethidin und Fentanyl, während Blutdruckveränderungen häufiger in der Fentanylgruppe zu sein schienen.

Obwohl kein Zweifel besteht, daß Pentazocin wie andere starke Analgetika bei einigen Patienten Übelkeit und Erbrechen verursacht, muß doch berücksichtigt werden, daß Patienten oft recht unterschiedlich auf ein Medikament reagieren. Weiter kommt es in verstärktem Maße auf das physische bzw. psychische Empfinden der Versuchspersonen bzw. Patienten an. Damit dürfte auch die bei verschiedenen Autoren angeführte unterschiedliche Häufigkeit bezüglich des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen nach Pentazocin zu erklären sein.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurden je 10 gesunde Versuchspersonen im Sitzen und im Gehen (Laufband) vor und nach Injektion von 30 mg Pentazocin i.m.; dazu je 5 gesunde Versuchspersonen im Sitzen und im Gehen nach i.m. Injektion von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung.

In Ergänzung zur vorliegenden Literatur beweisen die Ergebnisse dieser Studie, daß bei einer Dosis von 30 mg Pentazocin, die üblicherweise zur Linderung von Schmerzzuständen bei ambulanten Patienten verabreicht wird, bei mehr als 50% mit unangenehmen subjektiven Nebenwirkungen gerechnet werden muß, während die Kreislaufverhältnisse relativ stabil bleiben.

Von fast allen Versuchspersonen wurde spontan die stark sedierende Eigenschaft von Pentazocin vermerkt. Unangenehm war auch die vielfach auftretende Transpiration; 12 von 20 Versuchspersonen klagten über Schwindelzustände, während Übelkeit, Brechreiz bzw. Erbrechen bei 10 Versuchspersonen auftraten, davon 7 x im Gehen.

Daraus ist unschwer abzuleiten, daß selbst nach Injektion von nur 30 mg Pentazocin das Führen von Kraftfahrzeugen zu unterlassen ist und besondere Sorgfalt im Straßenverkehr zu walten hat.

Blutdruckveränderungen waren, sofern überhaupt meßbar, unbedeutend. Nach unseren Untersuchungen sind diese bei Patienten, die sich in Bewegung befinden (Laufband), etwas deutlicher als bei Patienten im Sitzen (jeweils n = 10), während Messungen nach Verabreichung von Placebo (jeweils n = 5) keine entsprechenden Veränderungen ergaben.

Die Schlagfrequenz des Herzens verringerte sich nach Verabreichung von 30 mg Pentazocin sowohl im Sitzen als auch im Gehen in annähernd gleichem Ausmaß (ca. 10%), nach Placebo dagegen nahm zwar die Schlagfrequenz im Sitzen im Mittel auch ab, allerdings etwas weniger, blieb im Gehen jedoch unverändert.

Die Atemfrequenz blieb, sieht man von einer erheblichen Hyperventilation 60 Minuten p.i. bei einer Versuchsperson ab, weitgehend konstant; diese Hyperventilation wurde vermutlich durch Übelkeit ausgelöst. Eine atemdepressive Wirkung konnte nicht festgestellt werden.

Gegenüber dem Kontrollwert nimmt das mittlere Herzminuten- und Schlagvolumen 15 Minuten p.i. zu. Da sich jedoch nur 5 freiwillige Versuchspersonen zur Verfügung stellten, müßte sich ein stärkeres Abweichen bei nur einer Versuchsperson zwangsläufig gravierend auf den Mittelwert auswirken. Das Abweichen des mittleren Herzminutenvolumens 15 Minuten p.i. ist außerdem kaum größer als die Streubreite bei den Doppelbestimmungen vor Injektion.

Der im Vergleich zu Nalorphin fehlende psychomimetische Effekt (Keats und Telford[15]) sowie die wesentlich geringere Gefahr, eine Sucht im Ausmaß des Morphin zu bewirken, räumen dem Pentazocin aber in der Klinik einen berechtigten Platz unter den starken Analgetika ein.

Für ambulante Patienten, die unmittelbar nach der Injektion den Arzt wieder verlassen, scheint hinsichtlich der parenteralen Verabreichung von Pentazocin Zurückhaltung geboten. Eine größere Zahl von Untersuchungen bei ambulanten Patienten wäre wünschenswert.

## VI. LITERATURVERZEICHNIS


| | | |
|---|---|---|
| ( 1) | Tschirch, A.: | Handbuch der Pharmakognosie III, 1924, S. 644 |
| ( 2) | Derosne, Ch.: | Ann. de Chim. biol. 45 (1803) 257 |
| | Séguin, A.: | Ann. de Chimie 92 (1814) 225; vorgetragen 24.12.1804 |
| ( 3) | Sertürner, F. A.: | 1. Trammsdorff J. Pharmacie 14 (1806) 47<br>2. 20 (1811) 99 |
| ( 4) | Gulland, J. M. und Robinson, R.: | J. Chem. Soc, 1923, 980; s.a. Mem. Proc. Manchester, Lit. philosoph. Soc. 69, Nr. 10 (1924/25) |
| ( 5) | Gates, M. und Tschudi, G.: | J. Amer. Chem. Soc, 74 (1952) 1109 |
| ( 6) | Eisleb, O.: | DRP 679281 vom 8.8.1937. Med. und Chemie 4 (1942) 213 |
| ( 7) | Schaumann, O.: | Dtsch. med. Wschr. 1939, 967 |

| | | |
|---|---|---|
| ( 8) | Bockmühl, M., Ehrhart, G. und Schaumann, O.: | Liebigs Ann. 561 (1948) 52 |
| ( 9) | Pohl, J.: | Z. Exper. Path. und Ther. 17 (1915) 370 |
| (10) | McCawley, E. L., Hart, E. R. und Marsh, D. F.: | J. Amer. Chem. Soc. 63 (1941) 314 |
| (11) | Archer, S., Harris, L. S.: | Yale Scientific Magazine, Februar 1965 |
| (12) | Ehrhart, Rusching: | Arzneimittel I, Verlag Chemie 1972 S. 104 |
| (13) | Telford, J., Papadopoulos, C. N. und Keats, A. S.: | J. Pharmacol. Exp. Ther. 133 (1961) 106 |
| (14) | Keats, A. S. und Telford, J.: | Advances in Chemistry Series 45 (1964) 170 |
| (15) | Keats, A. S. und Telford, J.: | J. Pharmacol. Exp. Ther. 143 (1964) 157 |
| (16) | Keats, A. S. und Telford, J.: | J. Internat. Coll. Surgeons 42 (1964) 17 |

(17) Conaghan, J. P., Jacobsen, M., Rae, L. und Ward - McQuaid J. N.: Brit. J. Anaesth. 38 (1966) 345

(18) Scott, R., Abernethy, R. J. und Livingston, H. S.: Clinical Trials J. 3 (1966) 395

(19) Swerdlow, M. und Dalal, A.: Der Anaesthesist 15 (1966) 43

(20) Hill, G. B., Loan, W. und Dundee, J. W.: Clin. Pharmacol. Ther. 8 (1967) 543

(21) Baldamus, U.: Münchn. Med. Wschr. 110 (1968) 101 - 106

(22) Versnel, J. C. und Duncan, J.: J. Missouri Dent. Ass. 46 (1966) 12

(23) Lasagna, L.: Pharmacol. Rev. 16 (1964) 47
Proc. Roy. Soc. Med. 58 (1966) 778

(24) Stoelting, V. K.: Anesth. Analg. 44 (1965) 769

(25) Gordon, R. M. und Moran, J. H.: Canad. Anaesth. Soc. J. 12 (1965) 331

(26) Cass, L. J.: J. Am. Med. Ass. 189 (1964) 332

(27) Cass, L. J. und Frederik, W. S.: Bull. Drug Addiction & Narcotics 1 (1963) 3321

(28) Cass, L. J., Frederik, W. S. und Teodoro, J. V.: J. Am. Med. Ass. 188 (1964) 112

(29) Multicenter-Versuch mit 97 klinischen Prüfern: Berichte an die Winthrop-Laboratories

(30) Ende, M.: J. Amer. Geriat. Soc. 13 (1965) 775

(31) Deneau, G. A. und Seevers, M. H.: Bull. Drug Addiction & Narcotics, Addendum 2 (1962)

(32) Fraser, H. F. und Rosenberg, D. E.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 143 (1964) 149

(33) Fox und Wood: Proc. Mayo Clin. 35 (1960) 732

(34) Wheeler, H., Cranston, W., Meltzer, J.: Proc. Soc, Exp. Biol. N. Y. 99 (1958) 11

(35) Kramer, K.: Z. Biol. 96 (1935) 61

(36) Mook, G. A., Zijlstra, W. G.: Proc. kon. ned. Akad. Wet., Series C 60 (1957) 158

(37) Opitz, E.: Pflügers Arch. Ges. Physiol. 250 (1948) 56

(38) Wever, R.: Pflügers Arch. Ges. Physiol. 259 (1954) 97

(39) Lacy, W. W., Emanuel, R. W., Newman, E. V.: Circulat. Res. 5 (1957) 568

(40) Sheppard, C. W.: Experiment. Fed. Proc. 16 (1957) 118

(41) Sherman, H., Schlant, R. C., Kraus, W. L., Moore, C. B.: Circulat. Res. 7 (1959) 303

(42) Dow, P.: J. Appl. Physiol. 7 (1955) 339

(43) Sadove, M., Balagot, R. C. und Pecora, F. N.: J. Amer. Med. Ass. 189 (1964) 199

(44) Jewitt, D. E., Maurer, B. J. und Hubner, P. J. B.: Brit. Med. J. 1 (1970) 795

(45) Scott, M. E. und Orr, R.: Lancet 1 (1969) 1065

(46) Ahlgren, E. W. und Stephen, C. R.: Anesth. Analg. (Curr. Res.) 45 (1966) 673

(47) Tammisto, T.: Symp. Int. über den Schmerz, Rottach-Egern, Oktober 1969

(48) Norris, W. und Telfer, A. B. M.: Brit. J. Anaesth. 40 (1968) 341

(49) O'Connell, T. C. J., Heffernan, S. J., Lane, D. A. A., McMullin, J. P. O., O'Grady, J. F., Delaney, P. V.: J. Irish Med. Ass. 61 (1968) 376

(50) Marks, M. M.: Int. Surg. 48 (1967) 514

(51) Helrich, M. und Gold, M.: Acta anaesth. Scand. 15 (1964) 97

(52) Zeppa, R., Grosokrenty, D. und Sagebok, K.: Proc. Soc. exp. Biol. 106 (1961) 794

(53) Hinshaw, J. R., Hobler, K. E., Borja, A. R. und Sahler, C. O.: Amer. J. Med. Sci. 251 (1966) 57

(54) Gaines, H. R.: Illinois Med. J. 131 (1967) 320, 339

(55) McSwan, N., Reid, J. M., Matthews, E. R. und Henderson, E. M.: Clin. Trials J. 3 (1966) 339

(56) Potter und Payne: Symp. Int. über den Schmerz, Rottach-Egern, Oktober 1969

(57) Munro, W. D. und Ford, P.: Proc. of the 4th Symp. Anaesth. Internat., Varna, 1969

(58) Scott und Adgey: Symp. Int. über den Schmerz, Rottach-Egern, Oktober 1969

(59) Telford, J. und Keats, A. S.: Clin. Pharmacol. and Ther. 6 (1965) 12

(60) Dyrberg, V., Henningsen, P. und Johansen, S. H.: Acta anaesth. Scand. 2 (1967) 77

(61) Tammisto, T., Lahdensuu, M. und Fock, G.: Ann. Chir. Gynaec. 56 (1967) 319

(62) Wrbitzky, R., Schmidt, K. und Vogel, W.: Anaesthesist 16 (1967) 174

(63) Davie, I., Scott, D. B. und Stephen, G. W.: Brit. J. Anaesth. 42 (1970) 113

(64) Grasser, H.: Zahnärztliche Praxis 19 (1968) 172

(65) Frutschnigg, E.: Ärztliche Praxis 21 (1969) 4360

In der Einführung und der Methodik verwendete Übersichtsliteratur und Bücher:

Hegglin, R. und Rutishauser, W.: Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode. Georg Thieme, Stuttgart 1962

Kuschinsky, G. und Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Thieme, Stuttgart 1967

Schaumann, O.: Handbuch der Pharmakologie XII, 1957

Archer, S., Harris, L. S.: Yale Scientific Magazine, Februar 1965

## VII. CURRICULUM VITAE

Am 28.6.1944 wurde ich als Sohn des Polizeibeamten Franz Stafflinger und seiner Ehefrau Maria, geb. Schindlbeck in Neustadt/Donau geboren.

1950 - 1954 besuchte ich die Volksschule in Siegenburg/Kreis Kelheim und Landshut. Anschließend erfolgte die schulische Weiterbildung im Humanistischen Gymnasium Landshut, wo ich 1964 das Abitur ablegte.

1964 - 1966 leistete ich meinen Wehrdienst als Soldat auf Zeit; dieses Dienstverhältnis beendete ich als Lt. d. Res.

Zum WS 1966/67 nahm ich in München an der Ludwig-Maximilian-Universität das Medizinstudium auf. Die naturwissenschaftliche Prüfung legte ich im Oktober 1967, die ärztliche Vorprüfung im April 1969, die ärztliche Prüfung im Juli 1972 ab.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.Doz. Dr. J. Meier, der mich zur Bearbeitung des Themas

Untersuchungen über die Möglichkeit der Applikation von Pentazocin bei ambulanten Patienten

anregte und mir jederzeit mit seiner großen klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung beratend und mithelfend zur Seite stand. In wöchentlichen Diskussionsstunden war er stets bemüht, die Problemstellung unseres Themas in den Gesamtkomplex der Arzneimitteltherapie einzubauen.

Danken möchte ich weiterhin Herrn Dr. Reiter, der mir bei der Auswahl der Versuchspersonen und bei der Lösung von organisatorischen Problemen behilflich war, sowie allen jenen Personen, die auf selbstverständliche Art mit zur Entstehung dieser Studie beigetragen haben.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Versuchspersonen, die mit Geduld und großem Verständnis die Strapazen dieser klinischen Untersuchung auf sich nahmen.

Tab. 1a

| systolischer Blutdruck (mm Hg) n = 10 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| 1) | 130 | 120 | 130 | 120 | | 130 | 120 | 135 | 130 | 130 | 135 | 135 | 130 |
| 2) | 160 | 150 | 150 | 145 | | 150 | 150 | 150 | 150 | 155 | 160 | 160 | 140 |
| 3) | 160 | 160 | 160 | 160 | | 160 | 160 | 150 | 145 | 150 | 145 | 140 | 145 |
| 4) | 120 | 110 | 110 | 110 | | 110 | 120 | 115 | 120 | 120 | 120 | 130 | 130 |
| 5) | 120 | 120 | 120 | 120 | | 120 | 135 | 130 | 130 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| 6) | 115 | 115 | 115 | 115 | | 115 | 115 | 110 | 110 | 120 | 120 | 120 | 115 |
| 7) | 105 | 110 | 110 | 110 | | 110 | 105 | 100 | 100 | 105 | 105 | 105 | 105 |
| 8) | 130 | 130 | 120 | 125 | | 125 | 120 | 120 | 130 | 125 | 120 | 120 | 120 |
| 9) | 135 | 140 | 140 | 140 | | 140 | 140 | 135 | 135 | 135 | 140 | 140 | 145 |
| 10) | 130 | 125 | 130 | 130 | | 130 | 130 | 130 | 125 | 135 | 130 | 125 | 125 |
| Mittelwert: | 130,5 | 128 | 128,5 | 127,5 | | 129 | 129,5 | 127,5 | 127,5 | 130 | 130 | 130 | 128 |

Tab. 1a: Systolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen im Sitzen

Tab. 1b

| diastolischer Blutdruck (mm Hg) n = 10 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| 1) | 80 | 80 | 80 | 85 | | 85 | 80 | 85 | 90 | 85 | 85 | 90 | 85 |
| 2) | 80 | 80 | 80 | 80 | | 80 | 85 | 85 | 85 | 80 | 80 | 75 | 75 |
| 3) | 85 | 85 | 90 | 85 | | 100 | 85 | 85 | 85 | 85 | 80 | 75 | 80 |
| 4) | 90 | 90 | 80 | 80 | | 85 | 90 | 90 | 90 | 80 | 80 | 90 | 90 |
| 5) | 80 | 80 | 90 | 90 | | 90 | 105 | 90 | 90 | 90 | 85 | 90 | 95 |
| 6) | 75 | 75 | 75 | 75 | | 75 | 75 | 80 | 85 | 90 | 85 | 85 | 80 |
| 7) | 80 | 80 | 80 | 80 | | 85 | 70 | 75 | 75 | 80 | 80 | 80 | 75 |
| 8) | 90 | 90 | 90 | 85 | | 90 | 85 | 90 | 90 | 95 | 90 | 90 | 90 |
| 9) | 95 | 90 | 90 | 100 | | 100 | 95 | 95 | 95 | 100 | 110 | 110 | 115 |
| 10) | 90 | 90 | 90 | 80 | | 90 | 90 | 95 | 100 | 105 | 95 | 95 | 90 |
| Mittelwert: | 84,5 | 84 | 84,5 | 84 | | 88 | 86 | 87 | 88,5 | 89 | 87 | 88 | 87,5 |

Tab. 1b: Diastolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen im Sitzen.

Tab. 2

| Pulsfrequenz n = 10 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| 1) | 88 | 92 | 92 | 84 | | 84 | 88 | 100 | 88 | 84 | 84 | 80 | 80 |
| 2) | 76 | 76 | 72 | 72 | | 72 | 72 | 72 | 72 | 68 | 68 | 72 | 64 |
| 3) | 84 | 84 | 88 | 76 | | 72 | 72 | 68 | 84 | 64 | 64 | 64 | 64 |
| 4) | 72 | 80 | 80 | 80 | | 84 | 80 | 84 | 84 | 76 | 84 | 72 | 76 |
| 5) | 84 | 80 | 80 | 80 | | 80 | 72 | 80 | 68 | 72 | 64 | 64 | 64 |
| 6) | 76 | 72 | 76 | 76 | | 76 | 68 | 68 | 68 | 68 | 68 | 68 | 64 |
| 7) | 76 | 80 | 80 | 76 | | 76 | 72 | 72 | 72 | 72 | 68 | 64 | 60 |
| 8) | 84 | 80 | 80 | 80 | | 76 | 76 | 76 | 76 | 76 | 72 | 68 | 68 |
| 9) | 76 | 80 | 72 | 72 | | 68 | 72 | 72 | 72 | 72 | 64 | 56 | 56 |
| 10) | 104 | 100 | 88 | 92 | | 92 | 92 | 92 | 100 | 88 | 84 | 80 | 76 |
| Mittelwert: | 82 | 82,4 | 80,8 | 78,8 | | 78 | 76,4 | 78,4 | 78,4 | 74 | 72 | 68,8 | 67,2 |

Tab. 2: Das Verhalten der Schlagfrequenz des Herzens vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen im Sitzen.

Tab. 3

| Atemfrequenz | n = 10 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| | 1) | 16 | 16 | 16 | 16 | | 16 | 16 | 16 | 12 | 12 | 16 | 12 | 12 |
| | 2) | 16 | 16 | 20 | 20 | | 20 | 20 | 20 | 24 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | 3) | 16 | 20 | 16 | 16 | | 20 | 16 | 20 | 16 | 20 | 16 | 12 | 12 |
| | 4) | 20 | 20 | 20 | 20 | | 20 | 16 | 20 | 20 | 16 | 20 | 16 | 16 |
| | 5) | 20 | 20 | 20 | 20 | | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 16 | 16 |
| | 6) | 20 | 20 | 20 | 20 | | 20 | 20 | 20 | 20 | 16 | 20 | 20 | 16 |
| | 7) | 20 | 24 | 20 | 20 | | 20 | 16 | 20 | 16 | 16 | 16 | 16 | 20 |
| | 8) | 20 | 20 | 20 | 20 | | 20 | 20 | 20 | 24 | 20 | 16 | 16 | 16 |
| | 9) | 16 | 16 | 16 | 16 | | 16 | 16 | 12 | 16 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 10) | 20 | 20 | 20 | 20 | | 20 | 20 | 16 | 16 | 16 | 16 | 20 | 20 |
| Mittelwert: | | 18,4 | 19,2 | 18,8 | 18,8 | | 19,2 | 18 | 18,4 | 18,4 | 16,8 | 17,2 | 16 | 16 |

Tab. 3: Veränderung der Atemfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen im Sitzen.

| systolischer Blutdruck (mm Hg) n = 10 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| 1) | 110 | 105 | 105 | 105 | | 105 | 100 | 110 | 105 | 105 | 105 | 100 | 105 |
| 2) | 150 | 140 | 130 | 130 | | 130 | 130 | 130 | 130 | 140 | 140 | 140 | 150 |
| 3) | 160 | 150 | 150 | 140 | | 150 | 140 | 140 | 150 | 140 | 130 | 150 | 140 |
| 4) | 130 | 130 | 140 | 130 | | 130 | 130 | 130 | 140 | 150 | 150 | 140 | 130 |
| 5) | 130 | 130 | 130 | 130 | | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 120 | 130 |
| 6) | 130 | 130 | 130 | 130 | | 130 | 130 | 130 | 130 | 140 | 140 | 160 | --- |
| 7) | 130 | 130 | 130 | 130 | | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 135 | 130 | 130 |
| 8) | 150 | 150 | 155 | 150 | | 150 | 150 | 170 | 170 | 180 | 160 | 160 | 160 |
| 9) | 150 | 160 | 170 | 160 | | 165 | 170 | 175 | 175 | 180 | 160 | 160 | 170 |
| 10) | 125 | 120 | 120 | 120 | | 120 | 125 | 130 | 130 | 130 | 130 | 125 | 120 |
| Mittelwert: | 136,5 | 134,5 | 136 | 132,5 | | 134 | 133,5 | 137,5 | 139 | 142,5 | 138 | 138,5 | 137,2 |

Tab. 4a: Systolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.).

Tab. 4b

| diastolischer Blutdruck (mm Hg) n = 10 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| 1) | 70 | 75 | 70 | 70 | | 75 | 70 | 80 | 75 | 75 | 80 | 70 | 80 |
| 2) | 90 | 90 | 90 | 90 | | 95 | 95 | 95 | 95 | 100 | 95 | 100 | 100 |
| 3) | 100 | 95 | 100 | 95 | | 95 | 100 | 110 | 110 | 110 | 100 | 100 | 100 |
| 4) | 70 | 80 | 75 | 80 | | 80 | 80 | 70 | 90 | 100 | 100 | 90 | 90 |
| 5) | 70 | 70 | 80 | 80 | | 80 | 90 | 70 | 80 | 80 | 80 | 80 | 75 |
| 6) | 90 | 90 | 90 | 90 | | 90 | 90 | 90 | 100 | 105 | 90 | 90 | -- |
| 7) | 95 | 95 | 95 | 95 | | 95 | 95 | 95 | 95 | 100 | 105 | 100 | 100 |
| 8) | 120 | 120 | 115 | 110 | | 110 | 110 | 130 | 120 | 120 | 120 | 110 | 120 |
| 9) | 120 | 120 | 130 | 120 | | 110 | 130 | 115 | 120 | 130 | 100 | 100 | 120 |
| 10) | 85 | 80 | 80 | 80 | | 90 | 85 | 90 | 95 | 90 | 95 | 95 | 90 |
| Mittelwert: | 91 | 91,5 | 92,5 | 91 | | 92 | 94,5 | 94,5 | 98 | 101 | 96,5 | 93,5 | 97,2 |

Tab. 4b: Diastolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.).

| Pulsfrequenz n = 10 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| 1) | 72 | 72 | 68 | 68 | | 68 | 68 | 68 | 64 | 64 | 64 | 64 | 64 |
| 2) | 84 | 80 | 80 | 84 | | 84 | 80 | 76 | 76 | 88 | 80 | 80 | 76 |
| 3) | 88 | 88 | 80 | 88 | | 88 | 84 | 84 | 84 | 76 | 72 | 76 | 72 |
| 4) | 124 | 122 | 96 | 104 | | 92 | 88 | 98 | 84 | 80 | 80 | 80 | 76 |
| 5) | 72 | 84 | 80 | 80 | | 84 | 84 | 80 | 76 | 76 | 72 | 72 | 68 |
| 6) | 76 | 76 | 76 | 76 | | 72 | 72 | 76 | 72 | 76 | 84 | 80 | -- |
| 7) | 76 | 76 | 76 | 76 | | 76 | 72 | 72 | 72 | 68 | 72 | 76 | 76 |
| 8) | 68 | 68 | 92 | 68 | | 68 | 68 | 72 | 72 | 72 | 64 | 64 | 60 |
| 9) | 112 | 100 | 104 | 112 | | 108 | 100 | 100 | 100 | 100 | 84 | 80 | 80 |
| 10) | 68 | 76 | 68 | 72 | | 68 | 72 | 64 | 64 | 56 | 56 | 56 | 56 |
| Mittelwert: | 84 | 84,2 | 82 | 82,8 | | 80,8 | 78,8 | 79 | 76,4 | 75,6 | 72,8 | 72,8 | 69,8 |

Tab. 5: Das Verhalten der Schlagfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.).

Tab. 6

| Atemfrequenz | n = 10 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| | 1) | 16 | 16 | 16 | 16 | | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| | 2) | 16 | 16 | 20 | 16 | | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 20 | 16 |
| | 3) | 16 | 16 | 16 | 16 | | 16 | 16 | 16 | 16 | 20 | 16 | 20 | 16 |
| | 4) | 20 | 20 | 16 | 16 | | 20 | 16 | 20 | 16 | 20 | 24 | 20 | 16 |
| | 5) | 20 | 24 | 24 | 24 | | 20 | 24 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | 6) | 20 | 20 | 20 | 20 | | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 36 | 20 | -- |
| | 7) | 20 | 24 | 24 | 20 | | 24 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 24 | 24 |
| | 8) | 20 | 20 | 20 | 20 | | 20 | 20 | 16 | 20 | 16 | 20 | 20 | 16 |
| | 9) | 20 | 20 | 20 | 20 | | 16 | 20 | 20 | 16 | 16 | 16 | 12 | 16 |
| | 10) | 16 | 20 | 20 | 20 | | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| Mittelwert: | | 18,4 | 19,6 | 19,6 | 18,8 | | 18,4 | 18,4 | 18 | 17,6 | 18 | 20 | 18,8 | 17,3 |

Tab. 6: Veränderung der Atemfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.).

| | n = 5 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| systolischer Blutdruck (mm Hg) | 1) | 115 | 120 | 115 | 110 | | 120 | 120 | 110 | 120 | 115 | 115 | 115 | 115 |
| | 2) | 130 | 110 | 115 | 110 | | 110 | 125 | 110 | 105 | 110 | 110 | 110 | 115 |
| | 3) | 135 | 130 | 125 | 125 | | 130 | 130 | 125 | 125 | 130 | 125 | 120 | 125 |
| | 4) | 140 | 140 | 140 | 140 | | 135 | 135 | 135 | 135 | 135 | 140 | 140 | 140 |
| | 5) | 130 | 125 | 125 | 125 | | 140 | 130 | 130 | 130 | 130 | 125 | 125 | 125 |
| Mittelwert: | | 130 | 125 | 124 | 122 | | 127 | 128 | 122 | 123 | 124 | 123 | 122 | 124 |
| diastolischer Blutdruck (mm Hg) | 1) | 80 | 80 | 80 | 80 | | 80 | 90 | 80 | 80 | 85 | 75 | 80 | 75 |
| | 2) | 90 | 75 | 75 | 75 | | 80 | 80 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 75 |
| | 3) | 85 | 90 | 90 | 85 | | 90 | 95 | 85 | 85 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| | 4) | 100 | 100 | 100 | 100 | | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 100 | 100 | 100 |
| | 5) | 80 | 80 | 90 | 90 | | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 80 | 90 | 90 |
| Mittelwert: | | 87 | 85 | 87 | 86 | | 89 | 92 | 86 | 86 | 88 | 83 | 86 | 86 |

Tab. 7: Systolischer und diastolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9% physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen im Sitzen.

Tab. 8

| Pulsfrequenz n = 5 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| 1) | 76 | 76 | 76 | 76 | | 76 | 76 | 72 | 72 | 72 | 72 | 72 | 68 |
| 2) | 72 | 68 | 72 | 72 | | 72 | 68 | 68 | 64 | 64 | 64 | 64 | 60 |
| 3) | 56 | 60 | 56 | 56 | | 56 | 56 | 56 | 64 | 52 | 52 | 50 | 52 |
| 4) | 76 | 72 | 76 | 76 | | 72 | 72 | 76 | 76 | 76 | 72 | 76 | 76 |
| 5) | 84 | 80 | 80 | 80 | | 76 | 76 | 80 | 76 | 80 | 72 | 72 | 72 |
| Mittelwert: | 72,8 | 71,2 | 72 | 72 | | 70,4 | 69,6 | 70,2 | 70,2 | 68,8 | 66,4 | 66,8 | 65,6 |

Tab. 8: Das Verhalten der Pulsfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9% physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen im Sitzen.

Tab. 9

| Atemfrequenz n = 5 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| 1) | 12 | 20 | 16 | 16 | | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| 2) | 20 | 16 | 16 | 16 | | 20 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 20 | 16 |
| 3) | 16 | 16 | 16 | 16 | | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 12 | 16 | 16 |
| 4) | 16 | 16 | 16 | 16 | | 16 | 12 | 16 | 12 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| 5) | 20 | 20 | 24 | 20 | | 24 | 20 | 20 | 24 | 20 | 24 | 20 | 20 |
| Mittelwert: | 16,8 | 17,6 | 17,6 | 16,8 | | 18,4 | 16 | 16,8 | 16,8 | 16,8 | 16,8 | 17,6 | 16,8 |

Tab. 9: Veränderung der Atemfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9% physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen im Sitzen.

| | n = 5 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| systolischer Blutdruck (mm Hg) | 1) | 135 | 125 | 130 | 110 | | 125 | 130 | 120 | 120 | 120 | 120 | 115 | 115 |
| | 2) | 150 | 150 | 150 | 160 | | 145 | 145 | 155 | 145 | 150 | 140 | 150 | 160 |
| | 3) | 135 | 125 | 130 | 125 | | 135 | 130 | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| | 4) | 140 | 145 | 140 | 135 | | 125 | 125 | 135 | 140 | 130 | 130 | 135 | 135 |
| | 5) | 145 | 130 | 140 | 130 | | 130 | 130 | 135 | 135 | 135 | 140 | 145 | 140 |
| Mittelwert: | | 141 | 135 | 138 | 132 | | 132 | 132 | 134 | 133 | 132 | 131 | 134 | 135 |
| diastolischer Blutdruck (mm Hg) | 1) | 95 | 80 | 80 | 75 | | 80 | 75 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| | 2) | 100 | 100 | 100 | 95 | | 105 | 105 | 110 | 95 | 110 | 95 | 95 | 100 |
| | 3) | 85 | 75 | 80 | 80 | | 75 | 85 | 85 | 75 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| | 4) | 80 | 85 | 80 | 85 | | 75 | 75 | 85 | 80 | 75 | 75 | 75 | 75 |
| | 5) | 115 | 100 | 110 | 100 | | 100 | 100 | 105 | 105 | 95 | 110 | 115 | 100 |
| Mittelwert: | | 95 | 88 | 90 | 87 | | 87 | 88 | 91 | 85 | 86 | 86 | 87 | 85 |

Tab. 10: Systolischer und diastolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9% physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.).

Tab. 11

| Pulsfrequenz n = 5 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| 1) | 92 | 84 | 84 | 84 | | 80 | 84 | 88 | 84 | 84 | 80 | 80 | 80 |
| 2) | 84 | 92 | 84 | 80 | | 80 | 76 | 76 | 76 | 76 | 72 | 72 | 76 |
| 3) | 92 | 88 | 92 | 88 | | 88 | 88 | 88 | 88 | 88 | 84 | 84 | 84 |
| 4) | 80 | 76 | 84 | 84 | | 76 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 76 | 72 |
| 5) | 76 | 76 | 72 | 80 | | 72 | 76 | 72 | 72 | 72 | 72 | 72 | 72 |
| Mittelwert: | 84,8 | 83,2 | 83,2 | 83,2 | | 79,2 | 80,8 | 80,8 | 80 | 80 | 77,6 | 76,8 | 76,8 |

Tab. 11: Das Verhalten der Pulsfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9% physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.).

Tab. 12

| Atemfrequenz | n = 5 | vor Injektion | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 15' | 10' | 5' | unmittelbar | | unmittelbar | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
| | 1) | 16 | 16 | 16 | 16 | | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| | 2) | 20 | 16 | 16 | 16 | | 16 | 16 | 16 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 3) | 16 | 20 | 16 | 16 | | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 20 | 16 | 16 |
| | 4) | 20 | 20 | 24 | 24 | | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 20 | 20 | 24 |
| | 5) | 20 | 20 | 16 | 20 | | 20 | 20 | 24 | 20 | 16 | 20 | 20 | 20 |
| Mittelwert: | | 18,4 | 18,4 | 17,6 | 18,4 | | 18,4 | 18,4 | 19,2 | 17,6 | 16,8 | 17,6 | 16,8 | 17,6 |

Tab. 12: Veränderung der Atemfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9% physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.).

## Mittelwerte der Versuchspersonen im Sitzen

Tab. 13

| Zeit in Minuten | Anzahl der Versuchsp. | 15' | 10' | 5' | 2 - 1' | Injektion | 1 - 2' | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Mittelwert systol. Blutdruck | | | | | | | | | | | | |
| vor und nach 30 mg Pentazocin | 10 | 130,5 | 128 | 128,5 | 127,5 | | 129 | 129,5 | 127,5 | 127,5 | 130 | 130 | 130 | 128 |
| vor und nach 0,9% NaCl | 5 | 130 | 125 | 124 | 122 | | 127 | 128 | 122 | 123 | 124 | 123 | 122 | 124 |
| | | Mittelwert diastol. Blutdruck | | | | | | | | | | | | |
| vor und nach 30 mg Pentazocin | 10 | 84,5 | 84 | 84,5 | 84 | | 88 | 86 | 87 | 88,5 | 89 | 87 | 88 | 87,5 |
| vor und nach 0,9% NaCl | 5 | 87 | 85 | 87 | 86 | | 89 | 92 | 86 | 86 | 88 | 83 | 86 | 86 |
| | | Mittelwert Pulsfrequenz | | | | | | | | | | | | |
| vor und nach 30 mg Pentazocin | 10 | 82 | 82,4 | 80,8 | 78,8 | | 78 | 76,4 | 78,4 | 78,4 | 74 | 72 | 68,8 | 67,2 |
| vor und nach 0,9% NaCl | 5 | 72,8 | 71,2 | 72 | 72 | | 70,4 | 69,6 | 70,2 | 70,2 | 68,8 | 66,4 | 66,8 | 65,6 |
| | | Mittelwert Atemfrequenz | | | | | | | | | | | | |
| vor und nach 30 mg Pentazocin | 10 | 18,4 | 19,2 | 18,8 | 18,8 | | 19,2 | 18 | 18,4 | 18,4 | 16,8 | 17,2 | 16 | 16 |
| vor und nach 0,9% NaCl | 5 | 16,8 | 17,6 | 17,6 | 16,8 | | 18,4 | 16 | 16,8 | 16,8 | 16,8 | 16,8 | 17,6 | 16,8 |

Mittelwerte der Versuchspersonen im Gehen (Laufband)

Tab. 14

| Zeit in Minuten | Anzahl der Versuchsp. | 15' | 10' | 5' | 2 - 1' | Injektion | 1 - 2' | 5' | 10' | 15' | 30' | 60' | 90' | 120' |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Mittelwert systol. Blutdruck | | | | | | | | | | | | |
| vor und nach 30 mg Pentazocin | 10 | 136,5 | 134,5 | 136 | 132,5 | | 134 | 133,5 | 137,5 | 139 | 142,5 | 138 | 138,5 | 137,2 |
| vor und nach 0,9% NaCl | 5 | 141 | 135 | 138 | 132 | | 132 | 132 | 134 | 133 | 132 | 131 | 134 | 135 |
| | | Mittelwert diastol. Blutdruck | | | | | | | | | | | | |
| vor und nach 30 mg Pentazocin | 10 | 91 | 91,5 | 92,5 | 91 | | 92 | 94,5 | 94,5 | 98 | 101 | 96,5 | 93,5 | 97,2 |
| vor und nach 0,9% NaCl | 5 | 95 | 88 | 90 | 87 | | 87 | 88 | 91 | 85 | 86 | 86 | 87 | 85 |
| | | Mittelwert Pulsfrequenz | | | | | | | | | | | | |
| vor und nach 30 mg Pentazocin | 10 | 84 | 84,2 | 82 | 82,8 | | 80,8 | 78,8 | 79 | 76,4 | 75,6 | 72,8 | 72,8 | 69,8 |
| vor und nach 0,9% NaCl | 5 | 84 | 83,2 | 83,2 | 83,2 | | 79,2 | 80,8 | 80,8 | 80 | 80 | 77,6 | 76,8 | 76,8 |
| | | Mittelwert Atemfrequenz | | | | | | | | | | | | |
| vor und nach 30 mg Pentazocin | 10 | 18,4 | 19,6 | 19,6 | 18,8 | | 18,4 | 18,4 | 18 | 17,6 | 18 | 20 | 18,8 | 17,3 |
| vor und nach 0,9% NaCl | 5 | 18,4 | 18,4 | 17,6 | 18,4 | | 18,4 | 18,4 | 19,2 | 17,6 | 16,8 | 17,6 | 16,8 | 17,6 |

HMV I,II HMV III HMV IV Tab. 15

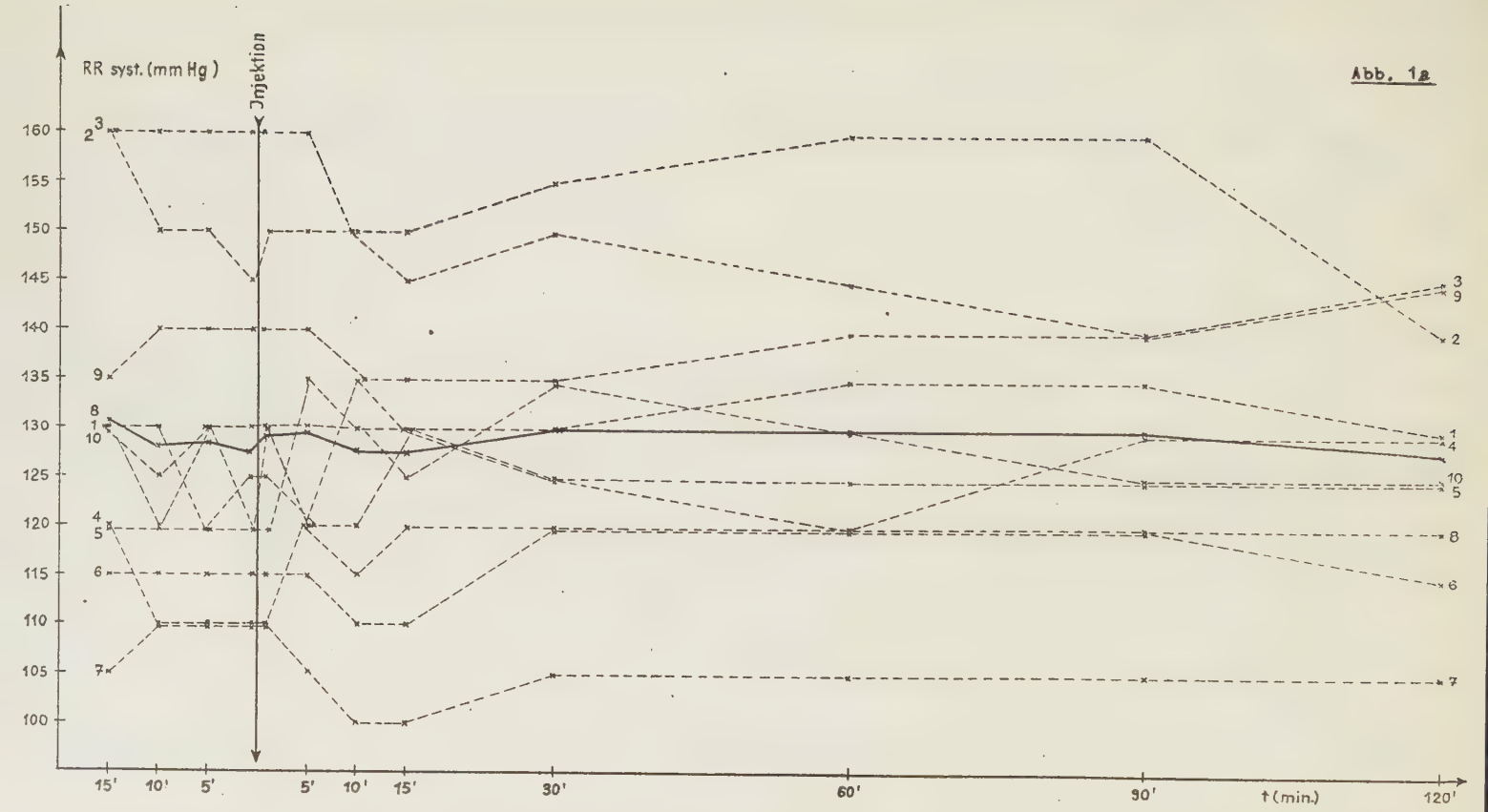
| | n = 5 | vor Injektion | | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 25' | 20' | 15' | 10' | 1' | | 1' | 2' | 3' | 4' | 5' | 10' | 15' | 20' | 25' | 30' | 35' | 40' | 45' | 60' |
| systolischer Blutdruck (mm Hg) | 1) | 140 | 135 | 145 | 135 | 130 | | 135 | 135 | 135 | 135 | 140 | 140 | 140 | 140 | 140 | 145 | 155 | 145 | 150 | 135 |
| | 2) | 130 | 125 | 125 | 130 | 130 | | 130 | 125 | 130 | 125 | 125 | 130 | 120 | 125 | 125 | 125 | 135 | 120 | 125 | 125 |
| | 3) | 130 | 130 | 125 | 125 | 125 | | 120 | 120 | 115 | 120 | 120 | 125 | 125 | 130 | 130 | 130 | 140 | 130 | 130 | 125 |
| | 4) | 135 | 135 | 140 | 135 | 140 | | 150 | 150 | 145 | 150 | 145 | 150 | 145 | 150 | 145 | 145 | 150 | 165 | 160 | 145 |
| | 5) | 140 | 145 | 150 | 150 | 150 | | 180 | 160 | 150 | 150 | 150 | 150 | 145 | 140 | 140 | 145 | 140 | 145 | 150 | 145 |
| Mittelwert: | | 135 | 134 | 137 | 135 | 135 | | 143 | 138 | 135 | 136 | 136 | 139 | 135 | 137 | 136 | 138 | 144 | 141 | 143 | 135 |
| diastolischer Blutdruck (mm Hg) | 1) | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 105 | 100 | 105 | 110 | 105 | 115 | 115 | 115 | 90 |
| | 2) | 70 | 70 | 70 | 90 | 85 | | 85 | 80 | 80 | 75 | 75 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 85 | 85 | 80 | 90 |
| | 3) | 80 | 80 | 85 | 85 | 80 | | 85 | 85 | 90 | 90 | 90 | 85 | 85 | 90 | 90 | 85 | 90 | 90 | 85 | 80 |
| | 4) | 90 | 85 | 90 | 95 | 90 | | 95 | 100 | 110 | 100 | 105 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 100 | 105 | 100 | 95 |
| | 5) | 100 | 100 | 120 | 110 | 100 | | 120 | 120 | 110 | 105 | 110 | 110 | 105 | 100 | 100 | 105 | 105 | 105 | 110 | 105 |
| Mittelwert: | | 87 | 86 | 92 | 95 | 90 | | 97 | 97 | 98 | 94 | 96 | 95 | 93 | 94 | 95 | 94 | 99 | 100 | 98 | 92 |

Tab. 15: Systolischer und diastolischer Blutdruck vor und nach i.v. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung der Mittelwerte.

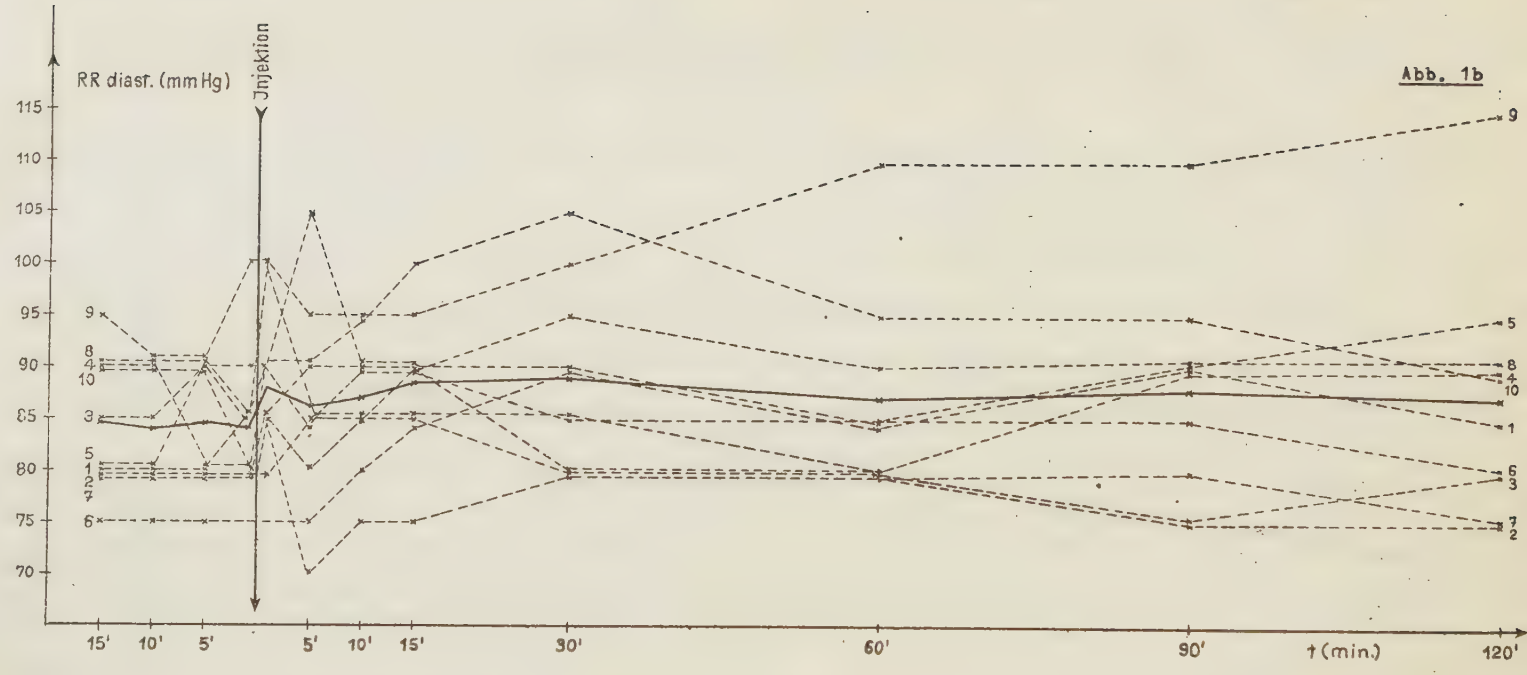
HMV I,II — HMV III — HMV IV — Tab. 16

| Schlagfrequenz des Herzens (Schläge/min) | n = 5 | vor Injektion | | | | | Injektion | nach Injektion | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 25' | 20' | 15' | 10' | 1' | | 1' | 2' | 3' | 4' | 5' | 10' | 15' | 20' | 25' | 30' | 35' | 40' | 45' | 60' |
| | 1) | 92 | 88 | 94 | 86 | 76 | | 80 | 71 | 84 | 76 | 78 | 82 | 84 | 82 | 76 | 78 | 75 | 74 | 75 | 76 |
| | 2) | 65 | 64 | 67 | 64 | 64 | | 62 | 63 | 66 | 60 | 62 | 60 | 60 | 62 | 58 | 58 | 60 | 58 | 60 | 72 |
| | 3) | 60 | 62 | 60 | 64 | 60 | | 57 | 58 | 59 | 59 | 58 | 58 | 58 | 53 | 62 | 59 | 58 | 55 | 56 | 54 |
| | 4) | 68 | 72 | 72 | 72 | 70 | | 72 | 66 | 60 | 62 | 70 | 70 | 71 | 70 | 70 | 70 | 72 | 72 | 68 | 70 |
| | 5) | 92 | 92 | 94 | 94 | 88 | | 94 | 98 | 90 | 86 | 84 | 80 | 80 | 80 | 78 | 84 | 84 | 80 | 76 | 76 |
| Mittelwert: | | 75 | 76 | 77 | 76 | 72 | | 73 | 71 | 72 | 69 | 70 | 70 | 71 | 69 | 69 | 70 | 70 | 68 | 67 | 70 |

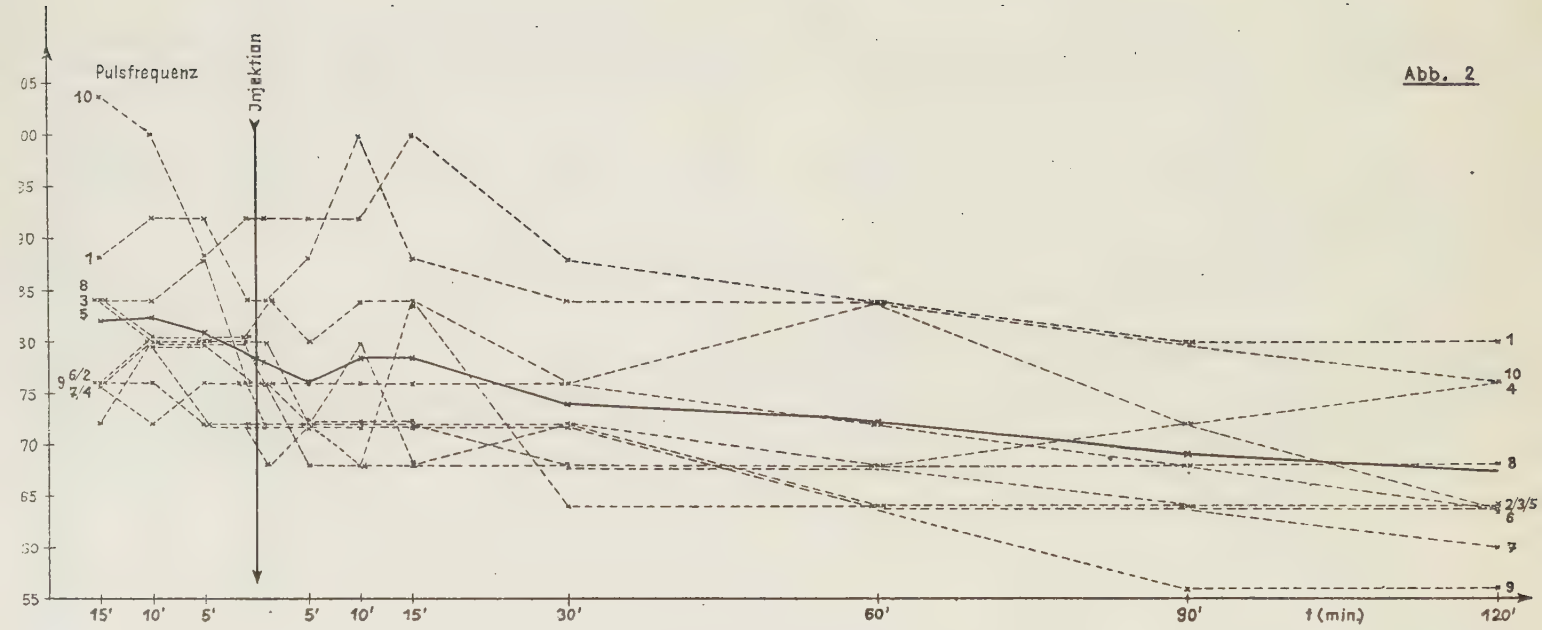
Tab. 16: Schlagfrequenz des Herzens vor und nach i.v. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung der Mittelwerte.




Legende zu Abb. 1a: Systolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Sitzen. Siehe auch Tab. 1.




Legende zu Abb. 1b: Diastolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Sitzen. Siehe auch Tab. 1.




Legende zu Abb. 2: Das Verhalten der Schlagfrequenz des Herzens vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Sitzen. Siehe auch Tab. 2.

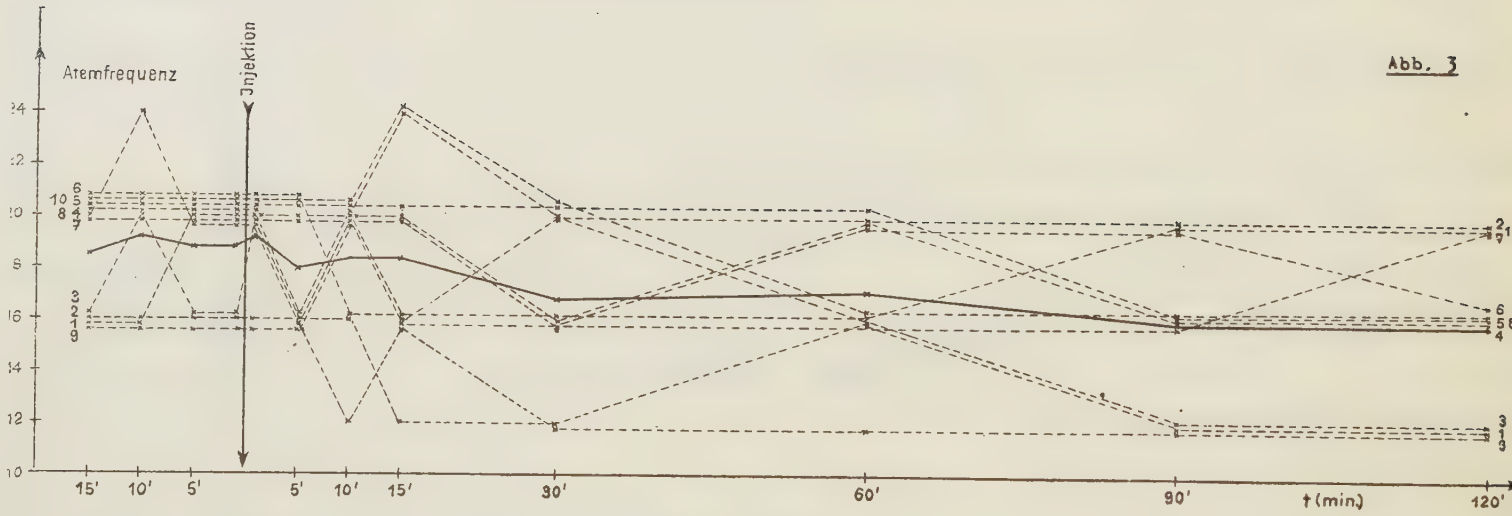
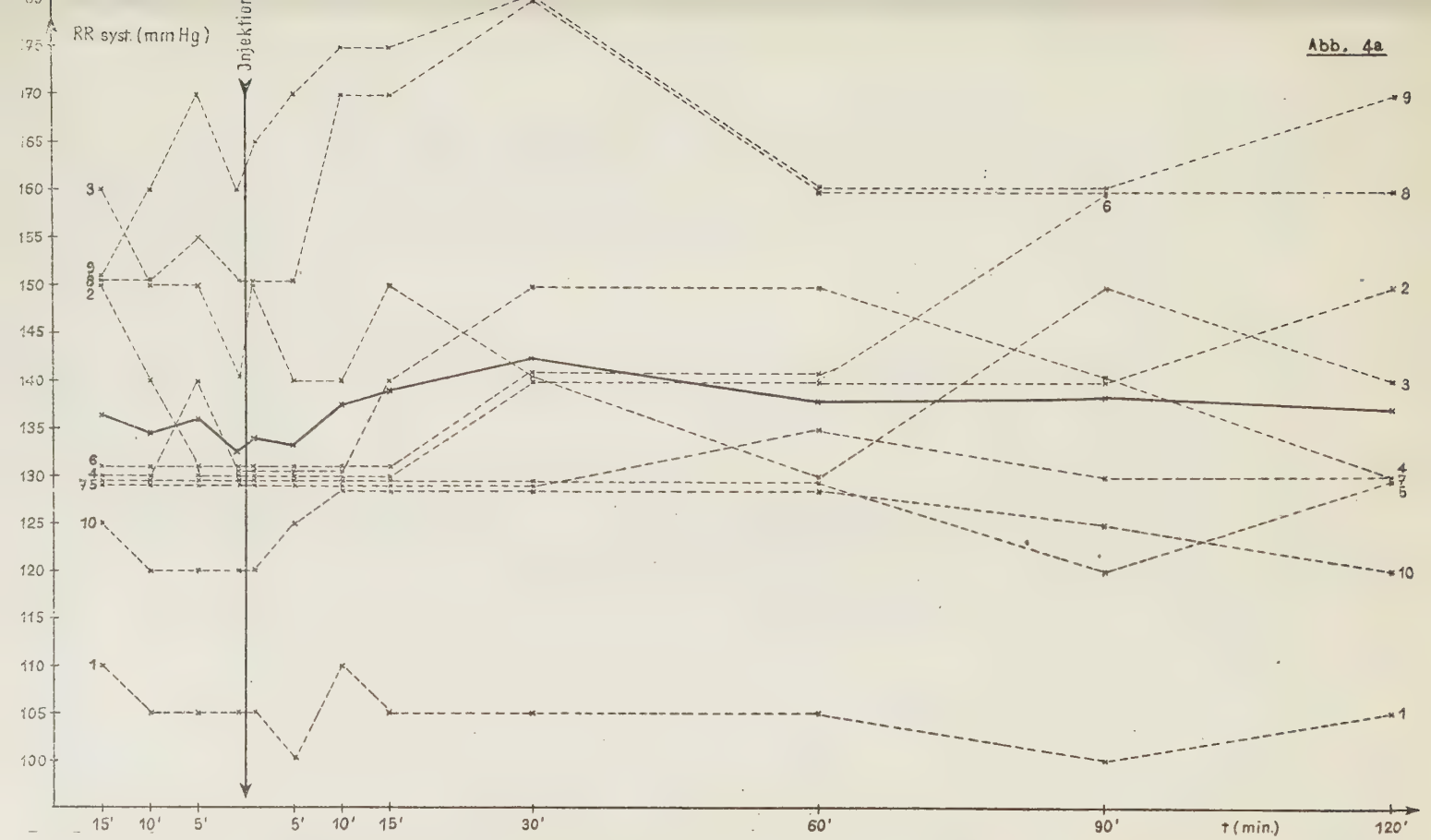
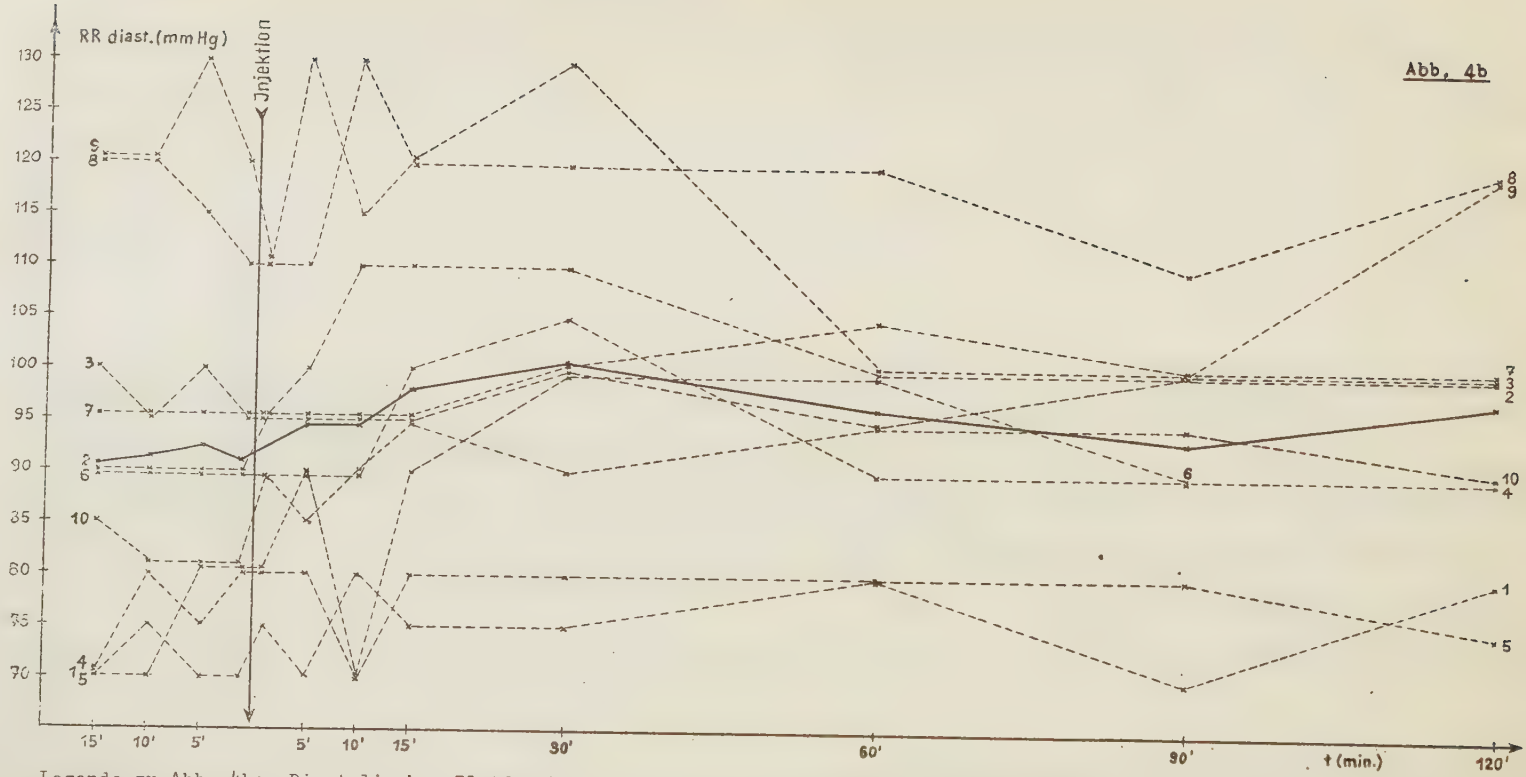



Abb. 3

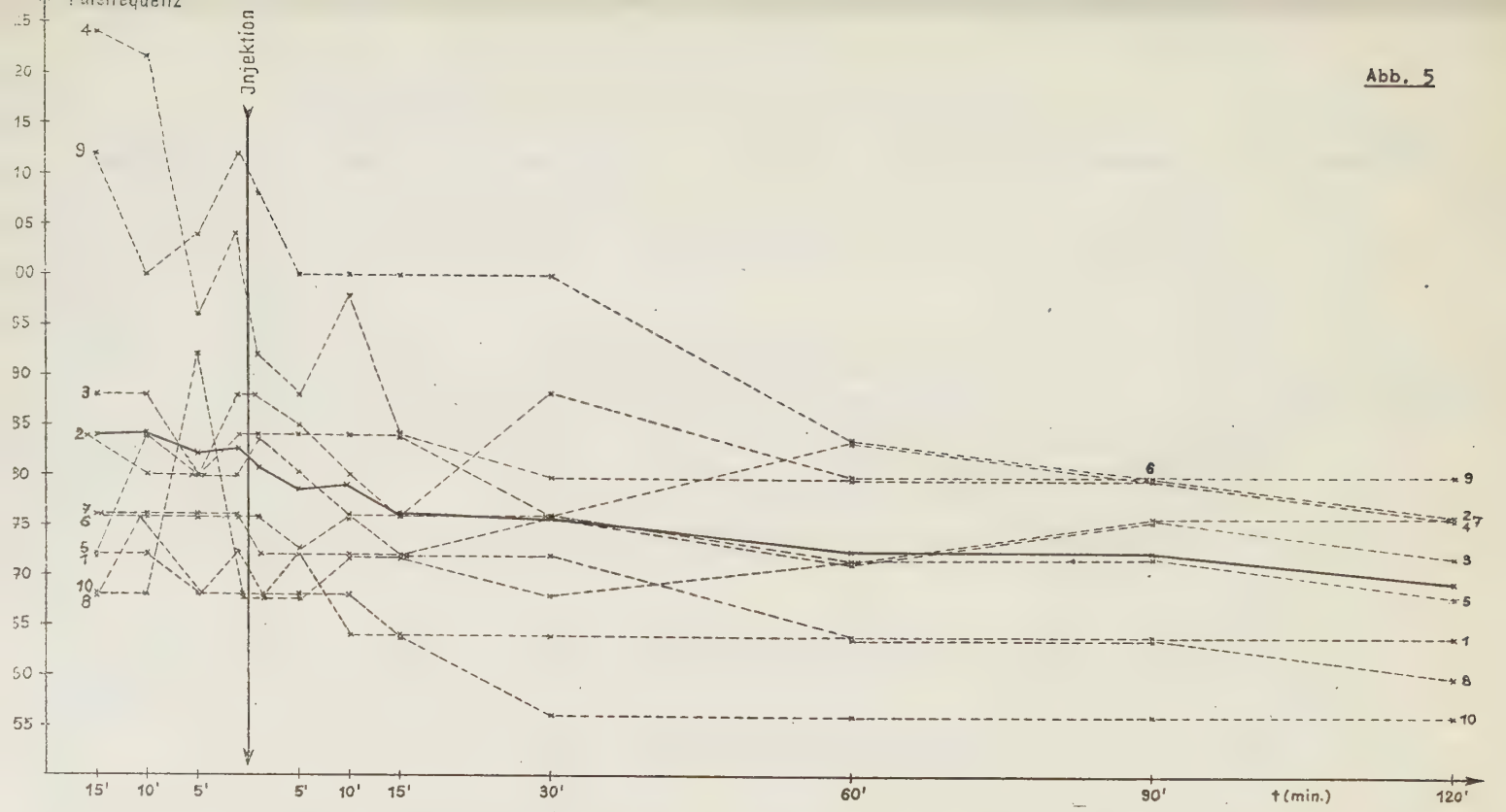
Legende zu Abb. 3: Veränderungen der Atemfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Sitzen. Siehe auch Tab. 3.



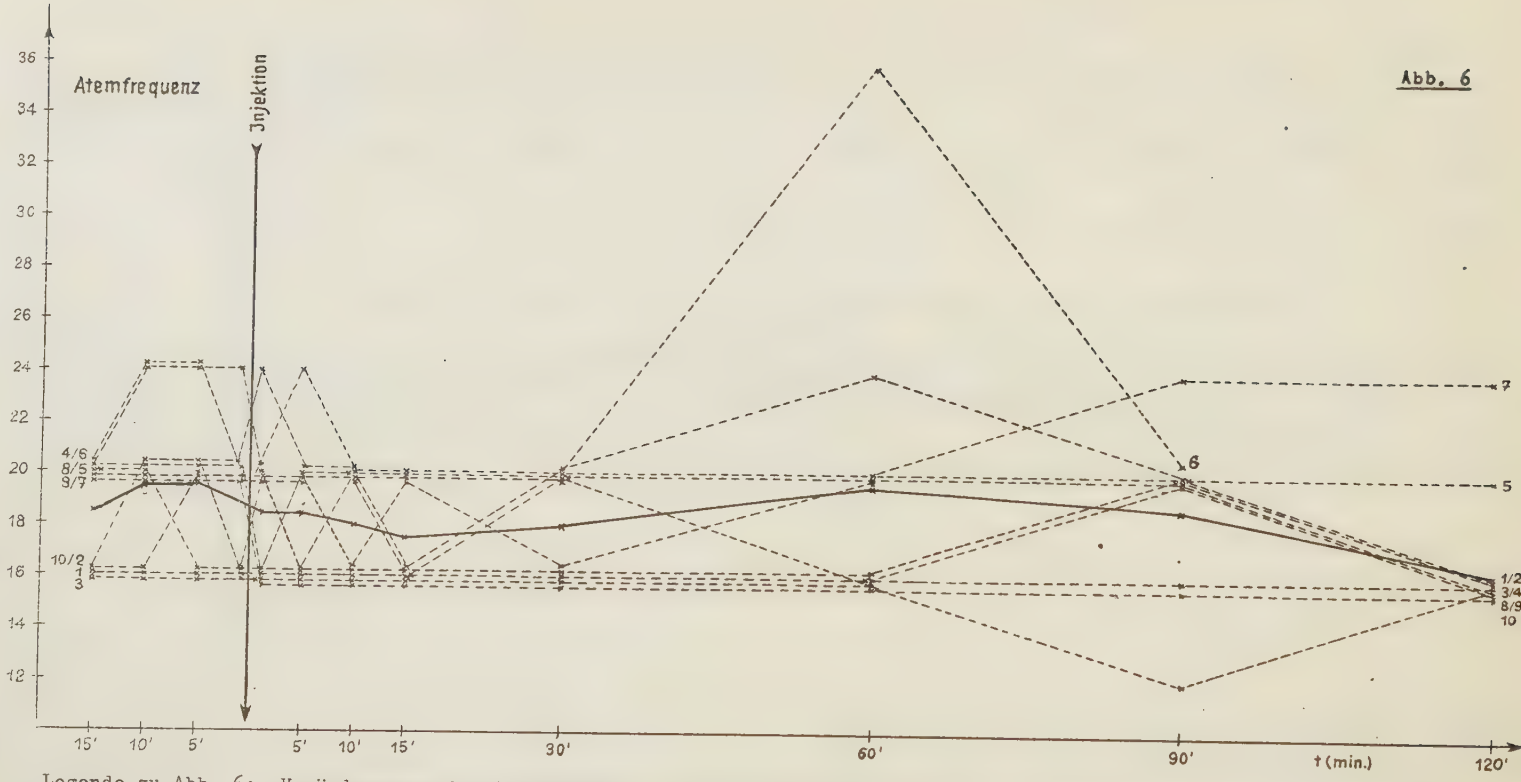

Legende zu Abb. 4a: Systolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.), mit Ausnahme der Meßwerte nach 120' (n = 9). Siehe auch Tab. 4.



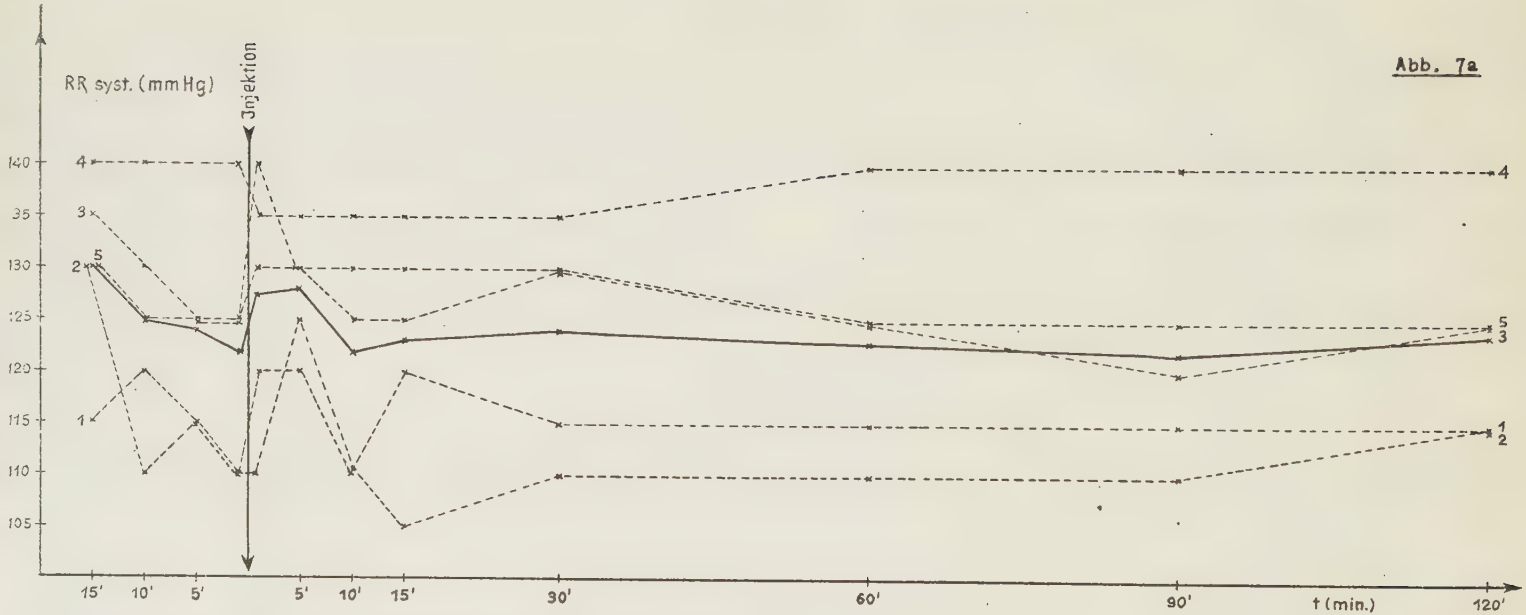

Legende zu Abb. 4b: Diastolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.), mit Ausnahme der Meßwerte nach 120' (n = 9). Siehe auch Tab. 4.



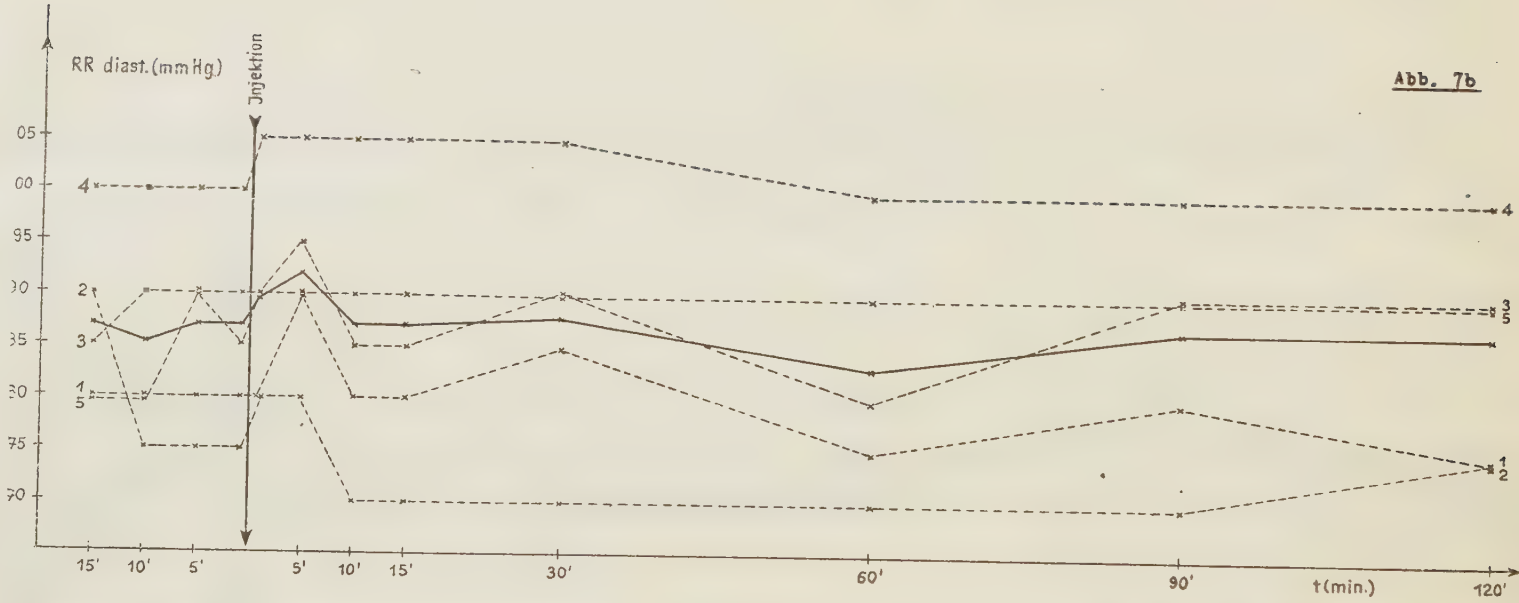

Legende zu Abb. 5: Das Verhalten der Schlagfrequenz des Herzens vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.), mit Ausnahme der Meßwerte nach 120' (n = 9). Siehe auch Tab. 5.



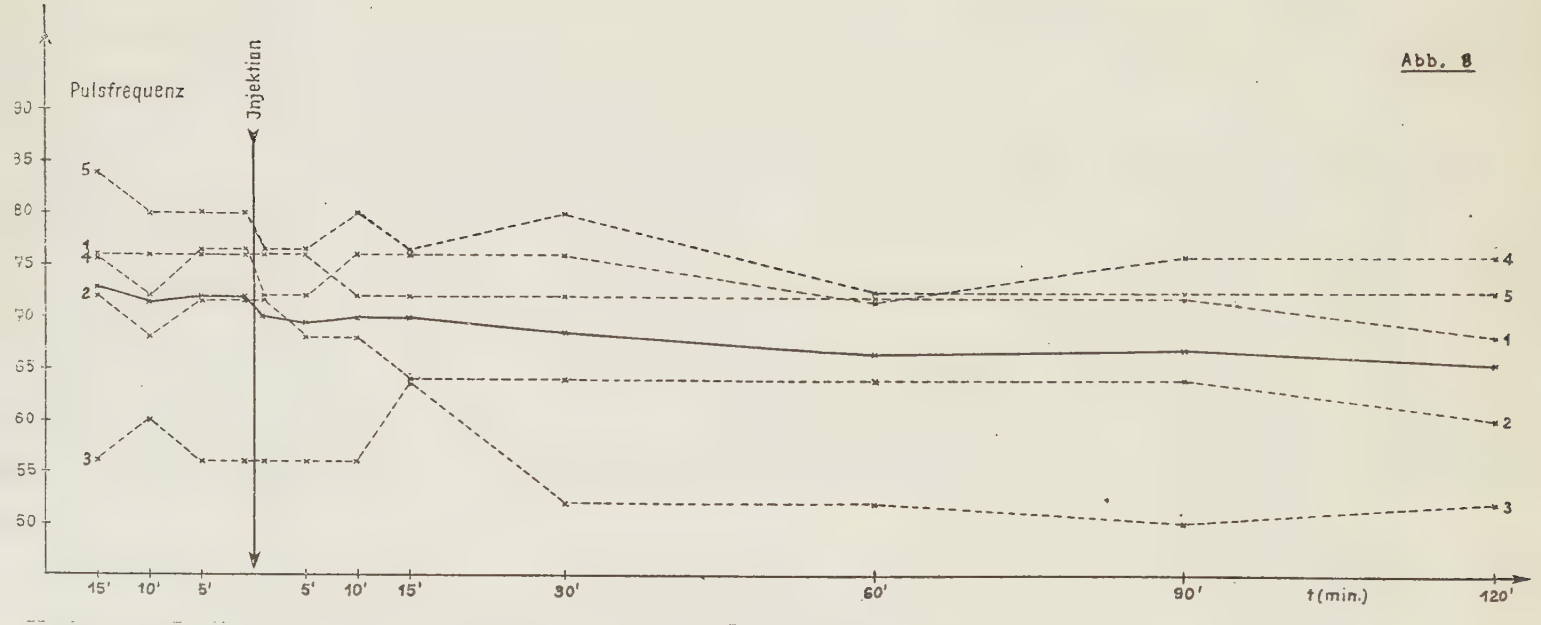

Legende zu Abb. 6: Veränderungen der Atemfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 10 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.), mit Ausnahme der Meßwerte nach 120' (n = 9). Siehe auch Tab. 6.



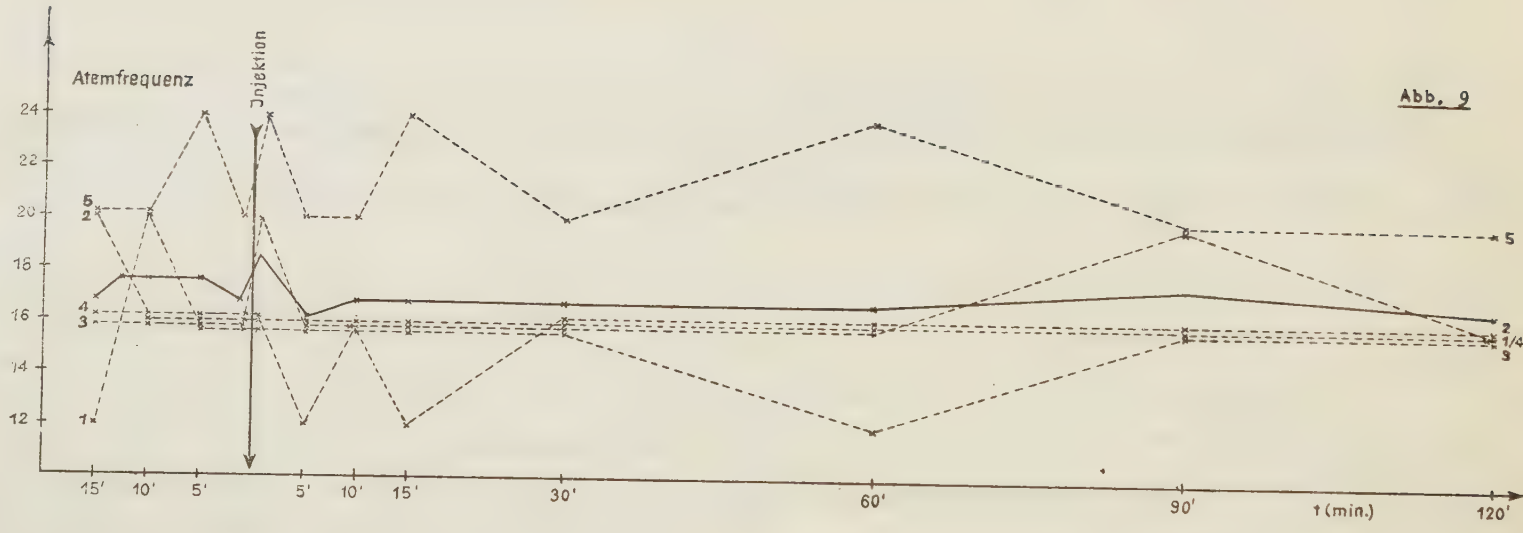

Legende zu Abb. 7a: Systolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9-prozentiger physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Sitzen. Siehe auch Tab. 7.



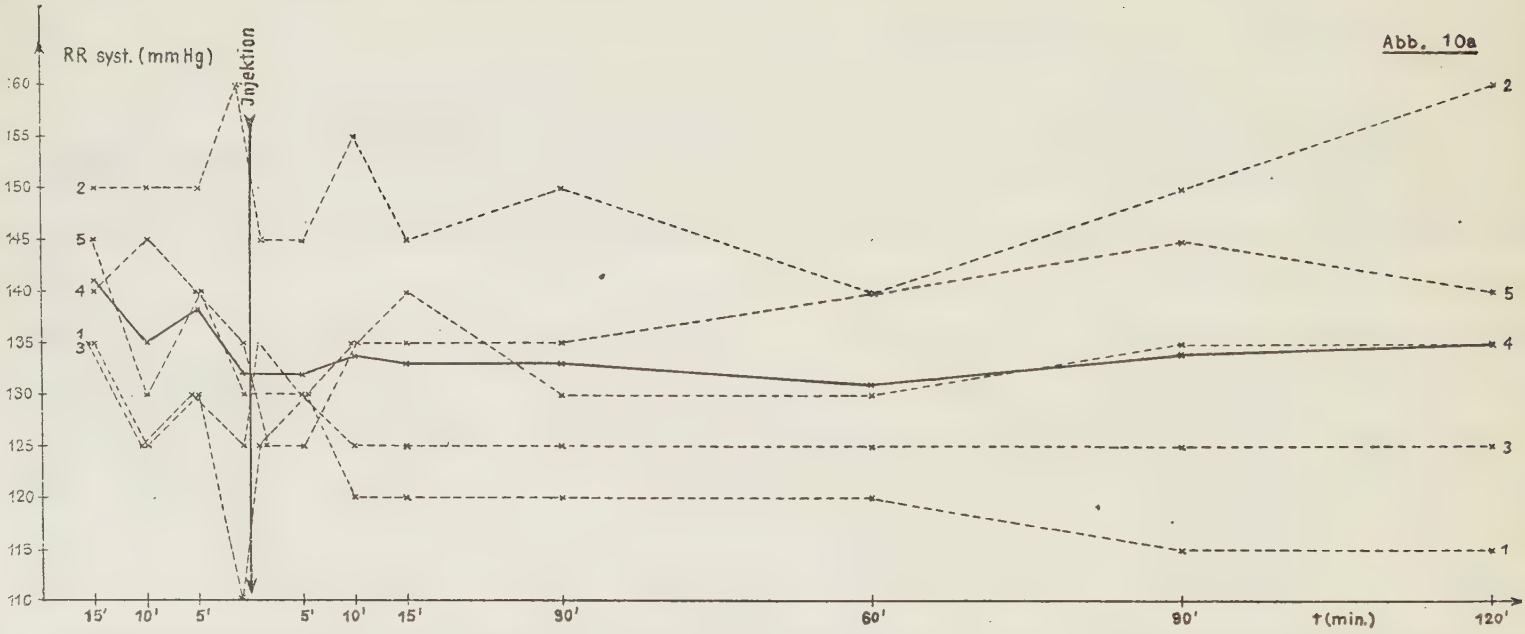

Legende zu Abb. 7b: Diastolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9-prozentiger physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Sitzen. Siehe auch Tab. 7.



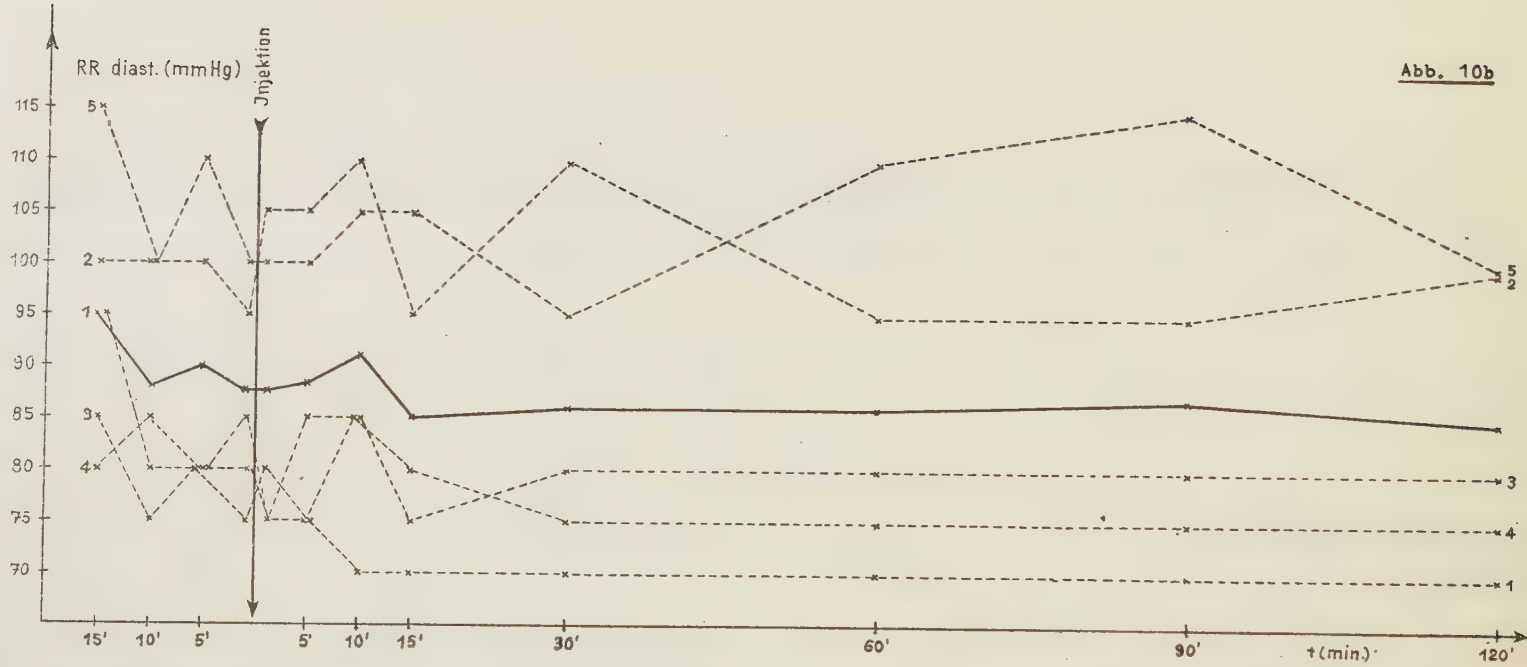

Legende zu Abb. 8: Das Verhalten der Pulsfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9-prozentiger physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Sitzen. Siehe auch Tab. 8.




Legende zu Abb. 9: Veränderungen der Atemfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9-prozentiger physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Sitzen. Siehe auch Tab. 9.

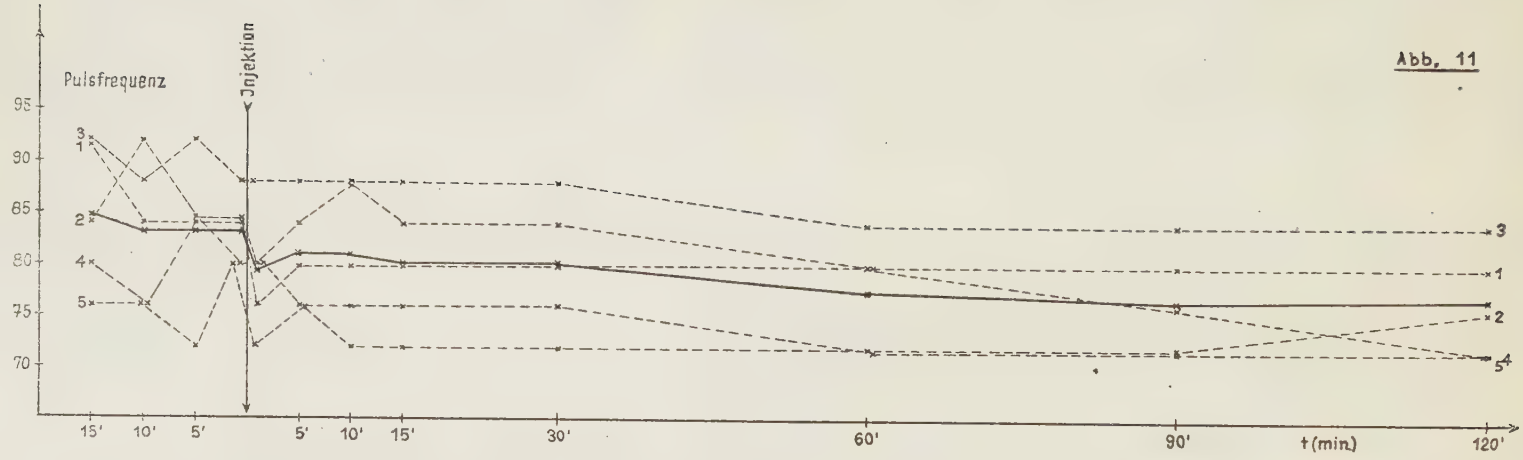



Legende zu Abb. 10a: Systolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9-prozentiger physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.). Siehe auch Tab. 10.




Legende zu Abb. 10b: Diastolischer Blutdruck vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9-prozentiger physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.). Siehe auch Tab. 10.

Abb. 11




Legende zu Abb. 11: Das Verhalten der Pulsfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9-prozentiger physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.). Siehe auch Tab. 11.

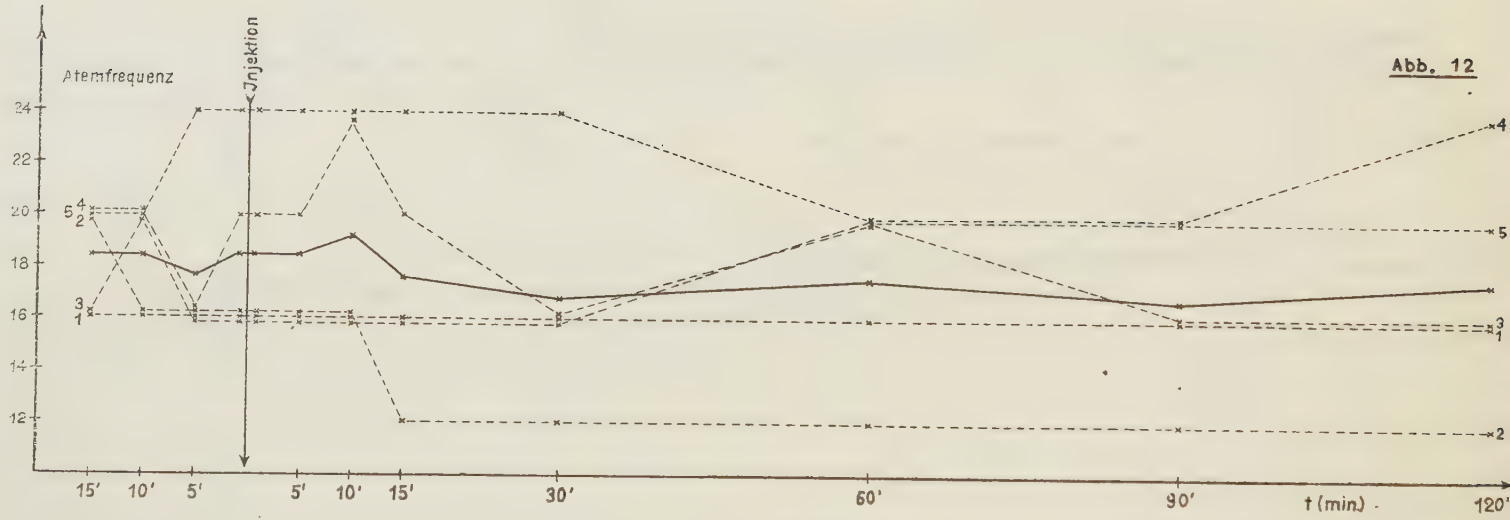
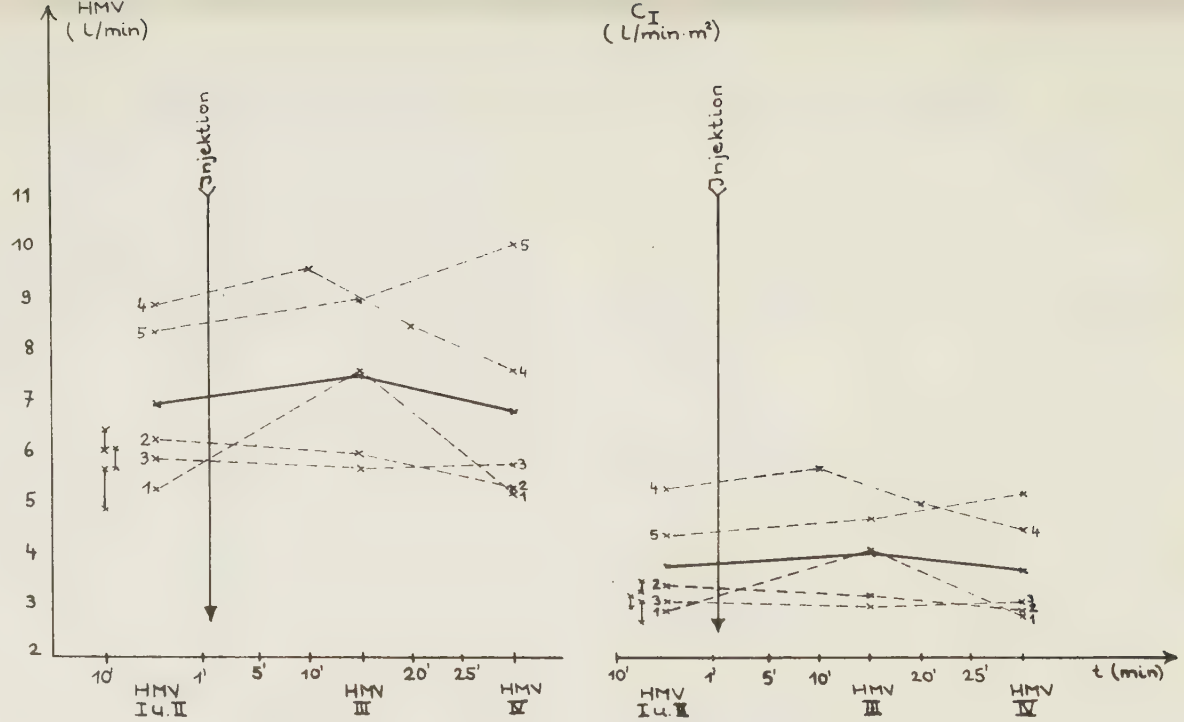


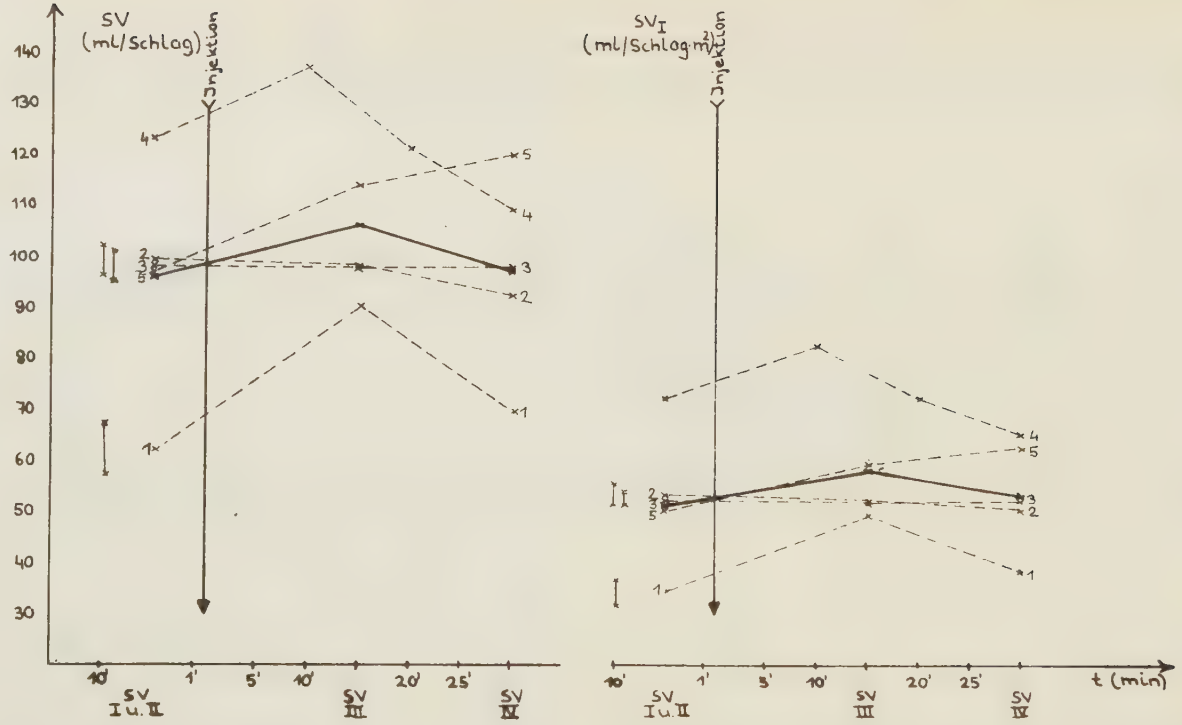

Abb. 12

Legende zu Abb. 12: Veränderungen der Atemfrequenz vor und nach i.m. Injektion von 1 $cm^3$ 0,9-prozentiger physiologischer Kochsalzlösung bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes im Gehen (Laufband, ca. 1 m/Sek.). Siehe auch Tab. 12.

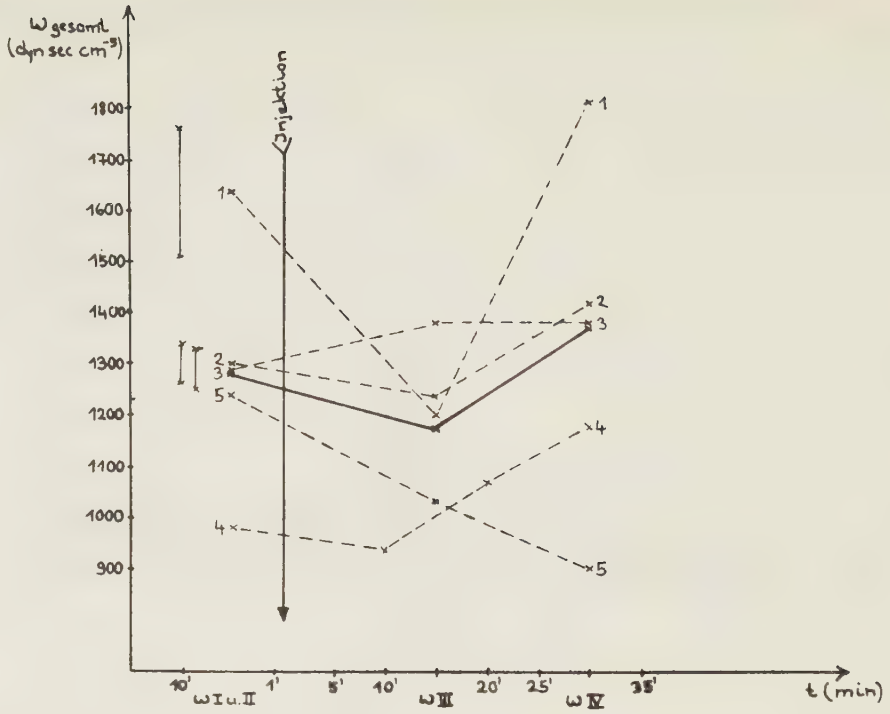



Legende zu Abb. 13: Herzminutenvolumen (HMV) und Herzindex ($C_I$) vor und nach i.v. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung der Mittelwerte

Abb. 14

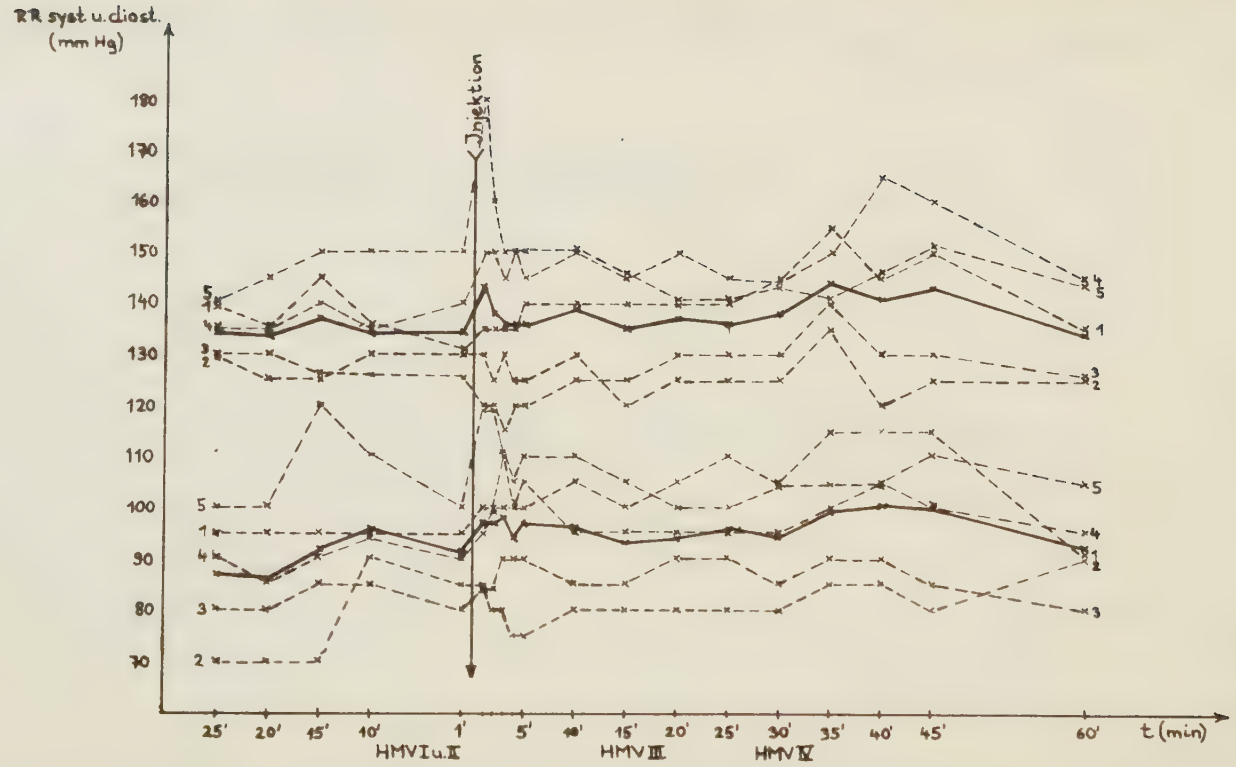



Legende zu Abb. 14: Schlagvolumen (SV) und Schlagvolumenindex ($SV_I$) vor und nach i.v. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung der Mittelwerte

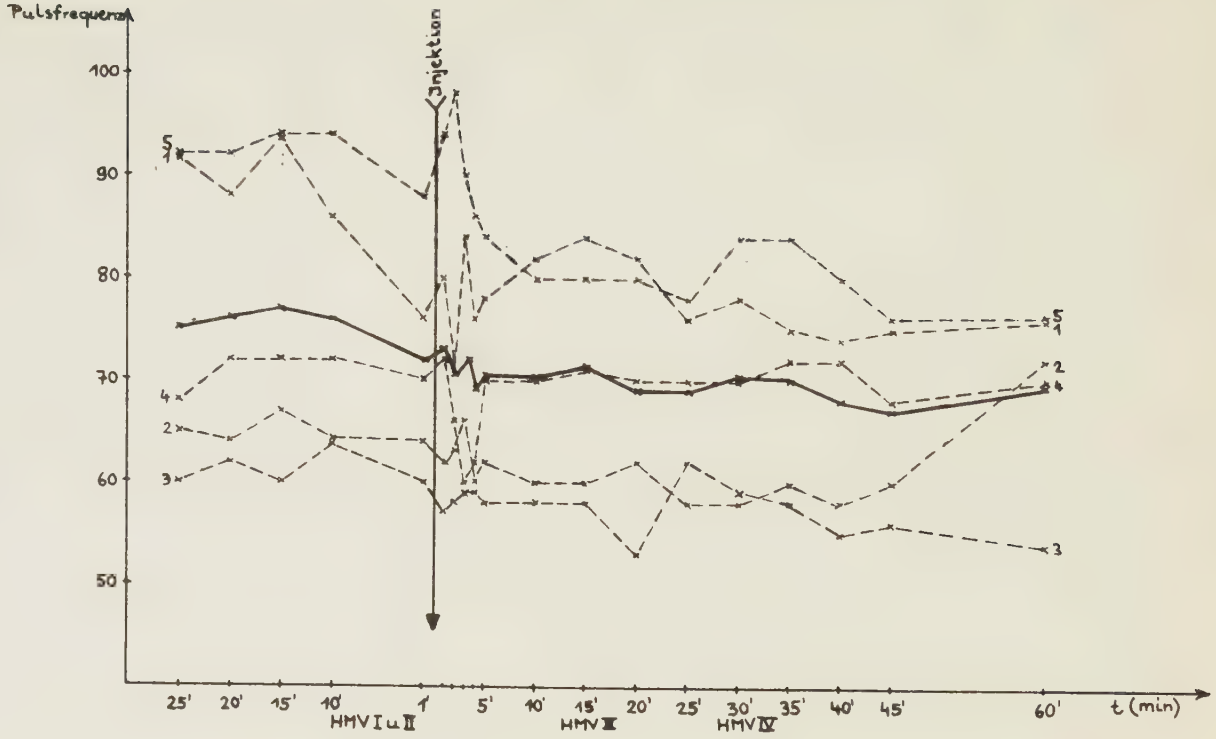



Legende zu Abb. 15: Gesamtperipherer Widerstand (W) vor und nach i.v. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes

Abb. 16




Legende zu Abb. 16: Systolischer und diastolischer Blutdruck vor und nach i.v. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung der Mittelwerte




Legende zu Abb. 17: Herzfrequenz vor und nach i.v. Injektion von 30 mg Pentazocin bei 5 gesunden Versuchspersonen mit Darstellung des Mittelwertes